МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

До 200-річчя НФаУ

ПАТОЛОГІЧНА ФІЗІОЛОГІЯ

Підручник для студентів
вищих фармацевтичних навчальних закладів
і фармацевтичних факультетів вищих медичних
навчальних закладів III–IV рівнів акредитації

За редакцією А.І. БЕРЕЗНЯКОВОЇ

Харків
Видавництво НФаУ
«Золоті сторінки»
2003

УДК 616.1
ББК 52.52 я 73
П 20

Рекомендовано ЦМК з вищої медичної освіти
Міністерства охорони здоров'я України
(лист № 23-01-25/36 від 28.01.2003 р.)

Автори:
А.І. Березнякова, В.М. Кузнецова, Н.І. Філімонова,
М.Є. Березнякова, І.Ю. Тищенко

Рецензенти: *А.І. Гоженко*, заслужений діяч науки і техніки України, доктор медичних наук, професор (Одеський державний медичний університет);
Т.М. Слободянюк, кандидат медичних наук (Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пірогова);
В.В. Колдунов, доктор медичних наук, професор (Дніпропетровська державна медична академія).

Патологічна фізіологія: Підруч. для студ. вищ. фармац. навч.
П 20 закл. і фармац. ф-тів вищ. мед. навч. закладів. — Х.: Вид-во НФаУ: Золоті сторінки, 2003. — 424 с.

ISBN 966-615-169-3
ISBN 966-8032-87-X

У підручнику викладено інформацію з основних тем курсу загальної патологічної фізіології згідно з програмою для фармацевтичних вузів. Розглянуто питання етіології та патогенезу основних захворювань людини. Наприкінці кожного розділу подано базисні поняття та визначення.

Для студентів вищих фармацевтичних вузів та факультетів.

УДК 616.1
ББК 52.52

ISBN 966-615-169-3
ISBN 966-8032-87-X

© Березнякова А.І., Кузнецова В.М.,
Філімонова Н.І., Березнякова М.Є.,
Тищенко І.Ю., 2003
© НФаУ, 2003

ПЕРЕДМОВА

Досвід викладання патологічної фізіології (патології) у фармацевтичному вузі (кафедра організована в 1982 р. і була першою в СНД) дозволив виявити причини, що обумовлюють труднощі у засвоєнні дисципліни.

Насамперед, відсутність елементарної медичної підготовки, незнання медико-біологічної термінології, змісту понять і правильного їхнього тлумачення породжувало певні складності в сприйнятті навчального матеріалу. Крім того, в уже існуючих підручниках із патологічної фізіології, призначених для медичних вузів, не був представлений у повному обсязі матеріал, необхідний майбутньому провізору (елементи морфології, основи загальної й госпітальної терапії ендокринних, нервових хвороб і т. д.).

У зв'язку з цим виникла необхідність адаптації курсу патологічної фізіології до системи фармацевтичної освіти і створення відповідної навчальної літератури. Так, були видані «Медико-біологічні поняття і визначення» з нозології, типових патологічних процесів, патології органів і систем, методичні розробки у формі запитань і відповідей для позааудиторної роботи студентів та багато ін. У 1985 р. нами за участі вчених із Ленінграда (Санкт-Петербурга) був виданий уперше в СРСР навчальний посібник до лабораторних занять із патології для студентів фармацевтичних вузів. Доповнений і перероблений посібник у 1993 р. вийшов у світ українською мовою. Колектив авторів складався з представників харківської (проф. А.І. Березнякова), московської (проф. Г.В. Порядін) і санкт-петербурзької (проф. В.В. Давидов) наукових шкіл. Однак видання посібника, а не підручника, не повною мірою вирішило проблему навчання студентів, оскільки обсяг інформаційного матеріалу був досить обмежений.

Таким чином, назріла необхідність створення підручника з патологічної фізіології для студентів фармацевтичних вузів і факультетів. Підручник написаний відповідно до програми з патології, затвердженої Головним управлінням навчальними закладами і ЦМК МОЗ України (1997 р.), і має безпосереднього адресата — студента — майбутнього провізора.

За рахунок скорочення й об'єднання деяких тем, більш лаконічного їх викладення в підручник були включені принципово нові теми. Так, висвітлення типового патологічного процесу «голодування» продовжено розглядом хвороб, які викликані недостатнім харчуванням і гіповітамінозами. Вперше описана патологічна фізіологія гострого і хронічного алкоголізму, наркоманій і токсикоманій.

Наприкінці кожної теми студентам запропоновані базисні поняття і визначення, а додаток до підручника містить основні фізіологічні константи норм людини.

Це видання — перший в Україні та країнах СНД підручник із патологічної фізіології для студентів, що навчаються фармації, і тому, природно, не позбавлене недоліків. Однак ми сподіваємося, що він буде дуже корисний студентам, що вивчають нашу дисципліну. При написанні книжки були використані матеріали підручників «Патологічна фізіологія» за редакцією М.М. Зайка (1985), за редакцією А.Д. Адо і В.В. Новицького (1994), за редакцією М.М. Зайко і Ю.В. Биць (1995), під загальною редакцією В.А. Фролова (1997) та ін.

Підручник є результатом багаторічної роботи авторів — співробітників кафедри патологічної фізіології Національного фармацевтичного університету.

Критичні зауваження й побажання, спрямовані на поліпшення змісту підручника, будуть сприйняті авторами з вдячністю і враховані в подальшій роботі.

Розділ І

НОЗОЛОГІЯ

Глава 1

ПРЕДМЕТ І ЗАВДАННЯ ПАТОЛОГІЧНОЇ ФІЗІОЛОГІЇ. ОСНОВНІ ПОНЯТТЯ ЗАГАЛЬНОЇ НОЗОЛОГІЇ. ВЧЕННЯ ПРО ХВОРОБУ

1.1. Основні поняття загальної нозології

1.1.1. Предмет і завдання патологічної фізіології

Вчення про хворобу — патофізіологію — в найзагальніших рисах можна визначити як вчення про хворобливі явища. Патофізіологія виявляє причини і умови захворювання, механізм його розвитку та кінець. Дійсно, наукове і практичне визначення будь-якого реального явища чи процесу зводиться, врешті-решт, до розв'язання трьох взаємопов'язаних питань. У лікаря при зустрічі з хворим виникає перше запитання: чому розвинулася та чи інша хвороба чи патологічний процес, тобто де причина і які умови, що спричинили це захворювання? Знайти причину необхідно для правильного підходу до профілактики й лікування хвороби. Питання дуже складне і являє собою суть загальної етіології — вчення про причини й умови виникнення і розвитку хвороб. Постає друге запитання: як діє ця причина, який механізм виникнення і розвитку даної хвороби, патологічного процесу? Якщо етіологія відповідає на запитання, чому виникла хвороба, то розділ патофізіології, що відповідає на запитання, як розвивається хвороба, називається «Загальний патогенез». Такі питання патогенезу, як співвідношення функцій регулюючих та виконуючих систем, зміна провідних ланок хвороби, кільцеві зв'язки патологічного характеру («хибні кола») та деякі інші займають центральне місце в патофізіології як науці та навчальній дисципліні. Третє запитання, яке постає перед лікарем: який результат дії причини, тобто в чому полягає конкретне вираження хвороби (процесу): видужання, затягування хвороби чи загибель організму, який можливий кінець хвороби?

Історія формування патофізіології. Виникнення патофізіології було зумовлене всім ходом розвитку медичної науки. Умовно можна виділи-

ти 3 стадії (чи періоди) в розвитку медичної науки: перша стадія — період нерозчленованої науки; друга стадія — диференціація наук; третя стадія — інтеграція наук. Відомо, що біля витоків наукової медицини стоїть Гіппократ (приблизно 460–370 рр. до н. е.), який дав визначення єдиної медицини. В епоху Відродження почалася диференціація медичних наук, яка продовжувалася до XIX ст., коли процес диференціації наукового знання особливо поглибився. Наука зазнала детального поділу на різноманітні галузі. Можна виділити два основні принципи, що покладені в основу диференціації медичних наук: функціональний і проблемний. У свою чергу, медичні науки, що були виділені на основі функціонального принципу, формувалися згідно з:

— ієрархією рівнів організації життя: субклітинного, клітинного, тканинного, органного, організменного, популяційного;

— методами діагностики, лікування й профілактики захворювання (терапія, хірургія і гігієна);

— особливостями причинного фактора (медична мікробіологія, інфекційні хвороби).

Проблемний принцип, на основі якого йшла диференціація медичних наук, визначає головну тенденцію розвитку медицини в теперішній час. Виділені за цим принципом медичні науки вивчають, як правило, різноманітні за причинами розвитку (етіологія) та механізмом розвитку (патогенезу) хвороби (кардіологія, травматологія), об'єднані на основі врахування конкретних і зручних на даному етапі розвитку медицини груп патологій. Однак процес диференціації медичних наук не міг бути нескінченним. Уже наприкінці XIX ст. стало зрозумілим, що будь-який процес і будь-яке явище повинні вивчатися не однією певною наукою (якими б досконалими даними вона не була озброєна), а комплексом наук одночасно. Так, із середини минулого століття диференціація медичних наук стала поєднуватись із протилежним процесом — їхньою інтеграцією. Більш того, почали з'являтись медичні науки, які стоять на стику різних дисциплін, наприклад, біохімія, біоорганічна хімія, медична фізика та ін. Процес інтеграції чи комплексний підхід до явища, яке вивчається, продовжується і зараз. Особливе місце у взаємодії цих наук займає патофізіологія (патологія), яка може бути застосована практично для всіх рівнів організації (інтеграції) організму. Це досягається взаємопроникненням різноманітних напрямків, що складають сутність сучасної патофізіології: фізіологічного (патофізіологічного), біохімічного (патохімічного), клінічного (клінічна фізіологія, клінічна патофізіологія).

В патофізіології встановився систематичний підхід до оцінки рівнів інтеграції цілісного організму людини. Патофізіологія вивчає основні, найбільш загальні закономірності виникнення, розвитку та кінця хвороби.

Кінцевою метою патофізіології є розкриття законів, за якими розвивається хвороба.

Відповідно до завдань, які повинна розглядати патофізіологія як фундаментальна наука, вона як найважливіший розділ біології та медицини має три складові частини:

— нозологія (вчення про хворобу);

— типові патофізіологічні процеси;

— патофізіологія органів і систем.

Патофізіологічний підхід до розв'язання різноманітних завдань клінічної медицини все більше і більше застосовується в різних галузях медицини. Патофізіологічні критерії лежать в основі сучасних визначень та класифікацій недостатності кровообігу та дихання. Покращенню діагностики та лікування дитячих хвороб сприяють дані про патофізіологічні механізми спадковості та ін.

*Отже, **патологічна фізіологія** — це наука, що вивчає життєдіяльність хворого організму й основні закономірності виникнення, розвитку та кінця хвороби.*

1.1.2. Патофізіологічний експеримент

Основним методом вивчення патофізіологічного процесу є експеримент.

Експеримент дозволяє чинити такі впливи на організм тварини (травма, трансплантація пухлини, опромінення), які не припустимі в клініці. Тільки в експерименті на тварині з відтвореним захворюванням можливе випробування нових лікарських засобів.

Експериментальна модель хвороби завжди простіша за хворобу у людини. Свідоме спрощення в експерименті дає можливість експериментатору розділити хворобу на основні елементи. При цьому слід мати на увазі, що результати експерименту не можна в повному обсязі екстраполювати на людину.

Всі експерименти поділяють на гострі та хронічні. Застосування кожного з них диктується метою, яку ставить дослідник. Щоб вивчати наслідки крововтрати, потрібен гострий експеримент. Патогенез цукрового діабету і його наслідки можна досліджувати в хронічному експерименті. Як в експерименті, так і в клінічних умовах широко використовують трансплантацію органів і тканин.

Розрізняють три типи трансплантації:

— аутотрансплантація;

— гомотрансплантація;

— гетеротрансплантація.

Слід зазначити, що аутотрансплантація широко застосовується з метою відновлення пластики для заміщення дефектів обличчя після поранення. В.П. Філатов увів у практику медицини метод, який отримав назву «філатовське стебло». Сутність методу полягає в тому, що шматки підшкірної клітковини вирізають з ділянки живота чи стегон, приготовляють із них «стебло», яке приживляють на руці. Потім його з руки пересаджують на лице і викроюють з нього ніс чи інші частини пошкодженого обличчя. Оскільки метод високоефективний, він широко застосовується й у наш час.

Експериментальні методики вивчення патофізіологічних процесів

Методика вилучення полягає у видаленні того чи іншого органа хірургічним шляхом або іншим впливом (тепло, холод, радіація, фармакологічні засоби, великі дози специфічних антитіл). Ця методика застосовується давно і є особливо ефективною при вивченні ендокринних порушень. Саме видалення підшлункової залози дозволило встановити, що цукровий діабет пов'язаний з гіпофункцією її «острівкового апарату». Після видалення одного з парних органів (наприклад, нирки) проявились компенсаторні та пластичні можливості органа, що залишився. Методика вилучення отримала широке розповсюдження, особливо при вивченні нервової системи. Так, Мажанді розробив спосіб відтворення рухових і почуттєвих порушень за допомогою перерізання передніх чи задніх корінців спинного мозку.

Методика подразнення застосовується для того, щоб викликати зміни функцій того чи іншого органа. Так, А.П. Вальтер, подразнюючи симпатичні нерви в експерименті, виявив при цьому звуження артерій, що стало основою для вивчення спонтанної гангрени у людини.

Методика введення в організм різноманітних біологічно активних речовин — антигенів, гормонів, ферментів і т. д. найбільш широко використовується в патологічній фізіології і дуже важлива для хірургії. Експерименти з пересадкою органів і тканин дають багатий матеріал як для клінічної медицини, так і для клінічної фармакології.

Методика ізольованих органів і тканинних культур використовується для отримання інформації про сутність патофізіологічних процесів як в цілому організмі, так і в ізольованому органі.

Однак при використанні різноманітних методик, що мають загальне методологічне значення, треба мати на увазі, що патологічний процес, який ми спостерігаємо у людини і тварин, є результатом формування відповідних реакцій в еволюції тваринного світу. Такі патологічні процеси, як запалення, гарячка, виникали й ускладнювалися в еволюції у зв'язку з ускладненням і удосконаленням захисних і пристосувальних реакцій організмів на умови життя, що змінюються. Ось

чому правильний науковий аналіз реакції людини на патогенний вплив вимагає більш повного знання шляхів і форм їх становлення, що можливо лише при використанні історичного методу порівнювальної патології. Виняткове значення цього методу показали І.І. Мєчніков та П. Ерліх на прикладі вивчення запалення та несприйнятливості до інфекційних хвороб.

1.1.3. Причинно-наслідкові зв'язки в патогенезі

Етіологія — вчення про причини та умови захворювання. Патогенез — вчення про механізми виникнення, розвитку, перебіг та кінець хвороби. Етіологія тісно пов'язана з проблемами загального патогенезу хвороб. Вияснення патогенезу становить великий інтерес для практичної медицини. Більш того, вчення про патогенез хвороб складає її основу.

Патогенез (чи механізм хвороби) представлений сукупністю взаємопов'язаних та взаємообумовлених явищ, які безперервно розвиваються: фізіологічних, структурних, біохімічних, біофізичних змін. Щоб у повному обсязі зрозуміти патогенез хвороби й відповідно до цього керувати ним, лікар має розв'язати низку завдань.

1. Визначити патогенетичну залежність зовнішнього (внутрішнього) етіологічного фактора. Цей фактор може брати участь лише в первинному ушкодженні, виконуючи пускову роль; детермінувати патогенез хвороби на окремих етапах чи на всьому її перебігу. Необхідно підкреслити, що, виконуючи роль поштовху, причина (механічна сила, висока температура, радіація), виконавши акт агресії, рідко зникає, частіше вона постійно діє, наприклад при інфекційних захворюваннях, гіпертензії, взаємодіючи з патогенезом і визначаючи різноманітні етапи чи ланцюги хвороби, які зв'язані між собою причинно-наслідковими відносинами. Знання динаміки взаємодії етіологічного фактора з організмом передбачає вибір та своєчасну зміну методів і засобів етіотропної терапії.

2. Установити первинну ланку патогенезу (генетичний, хромосомний, молекулярний дефекти). Дати відповідь на запитання, з чого починається конкретна хвороба, означає вибрати радикальний спосіб терапії.

3. Визначити основну, або головну, ланку патогенезу. Часто від цього залежить урятування життя хворого, повне або часткове одужання. При хворобі порушуються функції багатьох систем і органів, змінюється структура, з'являються різноманітні симптоми, виявлення яких дозволяє лікарю поставити діагноз хвороби.

Серед різноманітних проявів хвороби, звісно, існують головні та другорядні, часто випадкові зміни. Для застосування раціональної

фармакотерапії необхідно оцінити значення цих змін для розвитку і перебігу хвороби. Явище чи процес, який є необхідним для розгортання всіх ланок патогенезу чи передує їм, називається **основною ланкою.** Такою основною ланкою патогенезу при крововтраті є зменшення об'єму циркулюючої крові і пов'язана з цим гіпоксія. Ця основна ланка зумовлює розвиток як пристосувальних реакцій, так і патогенетичних змін при крововтраті. Відновлення об'єму циркулюючої крові після переливання її чи рідини, що замінює кров, призводить до усунення всіх змін, характерних для крововтрати.

4. Поряд зі встановленням первинної та основної ланки хвороби дуже важливо визначити послідовний ланцюг причинно-наслідкових відношень при хворобі чи стадії патогенезу, без чого неможливе раціональне застосування засобів симптоматичної чи патогенетичної терапії. Наприклад, при запаленні відразу за ушкодженням закономірно виникає судинна реакція із ексудацією, а потім — проліферація. Всі ці явища тісно пов'язані причинно-наслідковими зв'язками. Судинна реакція (звуження — вазоконстрикція; розширення — вазодилятація) виникає в результаті подразнення рецепторів. Поряд із цим у тканинах утворюються судинорозширюючі речовини, знижується pH середовища, що також підтримує вазодилятацію.

Під впливом продуктів тканинного розпаду, гуморальних факторів, що утворюються в зоні запалення, підвищується проникність стінок судин, починається ексудація з еміграцією лейкоцитів, виникає набряк, наслідком якого є здавлювання коренів дрібних вен і венозна гіперемія, яка в свою чергу спричиняє розвиток набряку. В стадії альтерації утворюються речовини (некротичні гормони і т. д.), що стимулюють проліферацію, тобто є тісний зв'язок усіх основних процесів (альтерації, судинної реакції, ексудації, регенерації) при запаленні.

В залежності від переважання тих чи інших процесів (захисних або руйнівних) перебіг запалення та його кінець може бути різним: повне відновлення тканини, неповне її відновлення з утворенням рубця, нарешті, некроз тканини.

Знання причинно-наслідкових зв'язків у патогенезі хвороби дозволяє цілеспрямовано втручатися в інтимні механізми протікання хвороби, застосовувати засоби симптоматичної та патогенетичної терапії.

5. Оцінити стан механізмів видужання і компенсації або саногенетичних механізмів.

Саногенез (від лат. sanitas — здоров'я та genesis — розвиток) буквально означає «розвиток здоров'я» (С.М. Павленко). Оскільки саногенез — це динамічний комплекс механізмів, що спрямований на відновлення порушеної саморегуляції організму, то від правильного

і своєчасного їх виявлення залежить ступінь точності прогнозу, вибір засобів попередження рецидивів хвороби, своєчасна відміна одних і призначення інших терапевтичних засобів і прийомів.

1.2. Вчення про хворобу

1.2.1. Основні категорії патологічної фізіології

Медицина має справу з двома узагальненими категоріями: хворобою та здоров'ям. Обидві ці категорії є особливими формами життя. Корінною особливістю існування живих істот є пристосування (адаптація) організмів до умов зовнішнього середовища, що постійно змінюються. При цьому реакції організму спрямовані на збереження в ньому сталості внутрішнього середовища, активної рівноваги внутрішнього середовища, що забезпечують гомеостаз, обумовлюються дією різноманітних факторів зовнішнього середовища. За силою розрізняють впливи трьох видів:

1. Постійні звичайні впливи на організм людини, що переважно є оптимальними, і такі, які викликають численні відхилення в організмі, які повністю користуються відповідними процесами ауторегуляції.

2. Найбільш оптимальні впливи, які досить часто зустрічаються в житті сучасної людини. Ці впливи негайно вмикають вищі рівні адаптаційної регуляції.

3. Надзвичайні (або екстремальні) впливи, які зустрічаються все частіше. Для них характерні мобілізація нейрогуморальних механізмів і розвиток стрес-реакції.

Слід підкреслити, що названі реакції чи впливи — це реакції здорового організму. Оскільки вони мають величезне значення для забезпечення нормальної життєдіяльності, особливо для виникнення патологічних процесів, важливим є знання кожного з них. Їх урахування і правильна оцінка допомагають адекватно вибрати тактику ведення хворого.

«Здоров'я» — досить складне поняття, настільки складне, що стало предметом обговорення у Всесвітній організації охорони здоров'я (ВООЗ), де було прийняте таке визначення: *«Під здоров'ям слід розуміти повне фізичне, психічне і соціальне благополуччя людини, а не лише відсутність хвороби чи каліцтва»*.

Отже, говорячи про здоров'я людини, слід мати на увазі не лише біологічну (фізіологічну) сторону здоров'я, але й соціальну.

На перший погляд, поняття «здоров'я» і «норма» можна ототожнити. Але вони не співпадають. Під «нормою» розуміють деякі середні показники. Наприклад, може мати місце порушення (чи патологіч-

ний розлад) на молекулярному, клітинному та навіть на організменному рівні, а людина буде практично здоровою.

Перехід від здоров'я до хвороби характеризується, по-перше, включенням нових механізмів життєдіяльності, що характерно для патологічного стану, по-друге, новим якісним рівнем життя організму, коли все більше поширюються відновлювальні процеси. Іншими словами, механізми захворювання формують процеси видужання. В цьому і проявляється діалектична єдність протилежностей: пошкодження та відновлення.

Отже, при кожному патологічному процесі (хворобі) в організмі неминуче виникають, з одного боку, суто патологічні процеси, тобто порушення структури і функцій, а з іншого — компенсаторні процеси — прояви діяльності нормальних реакційних механізмів. Ці два види явищ зазвичай знаходяться в постійній взаємодії. Лікарю необхідно розібратися, які ознаки хвороби являють собою порушення функцій, а які — компенсаційні процеси, тому що лікувальні заходи мають бути підібрані таким чином, щоб вони усували патологічні процеси і сприяли компенсації порушених функцій. Тільки при дотриманні цієї умови може бути забезпечений успіх фармакотерапії.

Початок порушення оптимальної взаємодії організму та зовнішнього середовища отримало назву **передхвороби.**

При визначенні хвороби треба врахувати, що людина — соціальна істота, і тому слід додати: хвороба знижує працездатність людини.

Крім того, істотну роль у формуванні захворювання людини відіграють такі його біологічні якості, як фактори антропогенезу, популяційний генотип (імбридінг) — ступінь спорідненості шлюбних партнерів; зміщення дрейфгенів — випадкові коливання концентрації окремих алелей; неоднорідність генетичних груп, особливості конституції, реактивності, в тому числі й імунологічної і т. д.

Однак ці особливості, в свою чергу, визначаються соціальними умовами життя. Так, соціальні фактори опосередковують початок хвороб харчування людей (голодування, недоїдання, авітамінози). Вони мають велике значення у виникненні та розповсюдженні епідемій. Соціальні фактори зумовлюють виникнення у людей особливих, властивих лише їм хвороб, які майже не зустрічаються у тварин (інфаркт міокарда, гіпертонічна, виразкова хвороби, бронхіальна астма, психічні хвороби та ін.). Ось чому моделювання хвороби людини у повному її обсязі на тваринах неможливе.

Науково-технічний розвиток супроводжується появою мало вивчених раніше хвороботворних факторів, таких, як іонізуюча радіація, токсичні, канцерогенні, алергенні продукти промислового виробництва і т. д.

Соціально опосередкованими у людей є процеси попередження, лікування хвороб і догляду за хворими (деонтологія). Нарешті, медицина в цілому є продуктом праці людини.

Роль причин і умов у виникненні хвороби. Їх діалектичний взаємозв'язок. Конкретні прояви хвороби є наслідком дії причин та її функціонування в певних умовах. Розкриття причин і умов виникнення хвороб необхідне для практичної діяльності лікаря, вибору раціональної терапії та для профілактики захворювань.

Причиною хвороби називають той фактор, який викликає захворювання і надає йому специфічні риси. Наприклад, причиною променевої хвороби є іонізуюча радіація; причиною інфекційних хвороб — патогенні мікроби. При цьому слід підкреслити, що причиною хвороби служить не будь-який ізольований фактор зовнішнього середовища, а взаємодія зовнішнього (внутрішнього) патогенного фактора і організму. Питання про причину хвороби завжди вирішується відповідно до рівня розвитку науки.

Сучасні досягнення у вирішенні проблеми причинності в патофізіології лежать в основі зміни уявлень про причину як єдину, головну і провідну у виникненні та розвитку патологічного процесу, про систему поглядів, у відповідності до яких можуть існувати ієрархічно пов'язані між собою причини захворювання, в залежності від рівня патологічних процесів, що складають дане захворювання. Таке рішення виявилося більш плідним і з терапевтичної точки зору, бо обгрунтувало комплексний підхід до лікування хвороби.

Причина хвороби діє на організм не «один на один», а неодмінно за будь-яких конкретних умов, що мають надзвичайно важливе значення. Вони можуть сприяти дії причини, а можуть і заважати їй. Для правильної оцінки причин хвороби та умов, у яких вона виникає, необхідно завжди пам'ятати, що одні й ті ж фактори можуть виступати як в ролі причини, так і в ролі умови. Неправильно було б тим чи іншим факторам однозначно відводити причинну роль у виникненні хвороби, а інші залишити у розряді умов, що лише впливають на її виникнення й перебіг. У динаміці патологічних процесів відбувається зміна факторів, і ті фактори, які виступали як причинні, можуть стати умовами. Аналіз залежності між цими факторами має дуже важливе клінічне, профілактичне і терапевтичне значення для лікаря і провізора. В наш час нараховується понад тисячу хвороб (нозологічних форм). Але їх кількість із часом змінюється: деякі хвороби зникають, інші з'являються. Наприклад, променева хвороба не існувала, поки не були застосовані рентгенівські промені. З появою космічних польотів виникла космічна медицина.

1.2.2. Класифікація хвороб

Класифікація хвороб постійно змінюється, і не всі вчені згодні з тими чи іншими їх положеннями. Однак існують класифікації, що знайшли практичне застосування, в яких хвороби групуються залежно від критеріїв, що лежать в їх основі.

Етіологічна класифікація грунтується на спільності причини для групи захворювань (хвороби інфекційні та неінфекційні). За цим же принципом групуються хвороби, причиною яких є інтоксикація (професійна — у робітників вугільної промисловості; людей, що постійно працюють з кислотами, лугами, ефірними маслами та ін., а також харчова інтоксикація — отруєння грибами, недоброякісною їжею та ін.). Відповідно до цієї класифікації групують також хвороби, викликані генними і хромосомними мутаціями (спадкові хвороби).

Топографо-анатомічна класифікація (хвороби серця, печінки, очей і т. д.) поєднується із класифікацією за функціональними системами (хвороби системи крові, системи травлення, опорно-рухового апарату і т. д.). Якщо перша піддається серйозній критиці на тій підставі, що будь-яке місцеве пошкодження неминуче втягує в реакцію весь організм, то другу вважають більш зручною для практичного використання.

Класифікація хвороб за віком і статтю: дитячі хвороби, хвороби новонароджених; геріатричні хвороби, переважно у людей похилого віку і т. д.

Екологічна класифікація хвороб виходить із умов мешкання людини і зумовлена тим, що певне чергування дня і ночі в різних регіонах, атмосферний тиск, сонячне освітлення і багато інших факторів впливають на стан здоров'я населення (Крайня Північ або тропіки, Південна Африка або Північна Ірландія і т. д.).

Класифікація за спільністю патогенезу: пухлини, шок, алергічні хвороби.

Відомий патофізіолог академік А.Д. Адо виділяє три стадії розвитку хвороби: початок, стадія власне хвороби та завершення.

Початком хвороби А.Д. Адо вважає появу перших ознак захворювання (загальне нездужання, варіабельність пульсу, тиску, дихання і т. д.). Про стадію власне хвороби можна говорити лише тоді, коли є всі ознаки якоїсь конкретної хвороби, що дозволяє лікарю поставити діагноз і призначити лікування.

1.2.3. Завершення хвороби

Спостерігається таке завершення хвороби: одужання (повне і неповне), рецидив, перехід у хронічну форму, смерть.

Одужання — процес, який веде до ліквідації порушень, що викликані хворобою, і відновлення нормальних відносин організму з середовищем, і перш за все відновлення працездатності.

Одужання буває повним і неповним. Повне видужання — це стан, при якому зникають усі сліди хвороби та організм повністю відновлює всі пристосувальні можливості. Однак це не означає значить повернення до початкового стану. В результаті хвороби можуть і в подальшому зберігатися зміни в різних системах, у тому числі і в імунній.

При неповному одужанні виражені наслідки хвороби. Вони залишаються надовго чи навіть назавжди (зростання листків плеври, звуження мітрального отвору). Різниця між повним і неповним одужанням відносна. Одужання може бути практично повним, не зважаючи на стійкий анатомічний дефект, наприклад, відсутність однієї нирки, якщо друга повністю компенсує її функцію. Процеси одужання починаються з моменту виникнення хвороби, а не після того, як минули стадії хвороби.

Серед механізмів одужання розрізняють *термінові* (аварійні) та *довготривалі*. До термінових належать такі рефлекторні захисні реакції, як зміна дихання й кровообігу, виділення адреналіну і глюкокортикоїдів при стресових реакціях, а також усі ті механізми, які направлені на збереження сталості внутрішнього середовища (pH, рівень глюкози в крові, тиск крові і т. д.). Довготривалі реакції проявляються пізніше і діють протягом усього захворювання. Перш за все, це включення резервних можливостей функціональних систем.

Рецидив — новий прояв хвороби після, здавалось би, одужання чи неповного її припинення, наприклад: відновлення нападів малярії після більш-менш тривалого інтервалу. Говорять про рецидив запалення легень, коліту і т. д.

Перехід у хронічну форму означає, що хвороба протікає повільно, з тривалими періодами ремісії (місяці і навіть роки). Такий перебіг хвороби визначається вірулентністю збудника і, головним чином, реактивністю організму. Так, при недотриманні курсу лікування в похилому віці багато хвороб набувають хронічного характеру (хронічний гастрит, ентероколіт).

Смерть — це процес поступового припинення життя, в якому можна виділити декілька стадій (термінальних станів): преагонію, агонію, клінічну і біологічну смерть.

Преагонія характеризується різною тривалістю (найчастіше — доба). В цей період спостерігається задишка, зниження артеріального тиску, тахікардія. У людини відзначається затьмарення свідомості. Поступово преагонія переходить в агонію.

Агонія (від грец. agon — боротьба) характеризується поступовим виключенням усіх функцій організму й у той же час крайнім напруженням захисних пристосувань (судороги, термінальне дихання). Тривалість агонії — 2–4 хв, інколи довше.

Клінічна смерть — такий стан, коли всі видимі ознаки життя вже зникли (припинилися дихання і робота серця, однак обмін речовин, хоч і на мінімальному рівні, все ще продовжується). На цьому етапі життя може бути відновлене. Саме тому стадія клінічної смерті привертає увагу клініцистів і експериментаторів.

Біологічна смерть характеризується незворотними змінами в організмі.

Досліди на тваринах, перш за все на собаках та приматах, дозволили детально вивчити функціональні, біохімічні, морфологічні зміни на всіх етапах умирання.

Вмирання являє собою розпад цілісності організму. Він перестає бути самокеруючою системою. При цьому спочатку руйнуються ті системи, які об'єднують організм в єдине ціле. Це, перш за все, нервова система. В той же час нижчі рівні регуляції в якійсь мірі зберігаються. У нервовій системі є певна черговість умирання різних її відділів. Найбільш чутлива до гіпоксії кора головного мозку. При асфіксії чи крововтраті спочатку спостерігається активізація нейронів. У зв'язку з цим виникає рухове збудження, прискорення дихання й пульсу, підвищення артеріального тиску. Потім настає гальмування в корі, що має захисне значення, тому що на деякий час може врятувати клітини від загибелі. При подальшому вмиранні процес збудження, а потім і гальмування та виснаження опускається нижче: на стовбурову частину головного мозку і ретикулярну формацію. Ці філогенетично старі відділи мозку більш стійкі до кисневого голодування (центри довгастого мозку можуть перенести анемізацію протягом 40 хв).

В тій же послідовності відбуваються зміни в інших органах і системах. При смертельній крововтраті в першу хвилину дихання різко поглиблюється і прискорюється. Потім порушується його ритм, вдихи стають то дуже глибокими, то поверхневими. Нарешті збудження дихального центру досягає максимуму, що проявляється особливо глибоким диханням, яке має виражений інспіративний характер. Після цього дихання послаблюється чи навіть припиняється. Це термінальна пауза, яка триває 30–60 с. Потім дихання тимчасово відновлюється, набуваючи характеру рідких, спочатку глибоких, а потім все більш поверхневих віддихів. Разом з дихальним центром активується судиноруховий. Тонус судин підвищується, швидкість скорочень серця прискорюється, але незабаром уповільнюється і тонус судин знижується.

Важливо зазначити, що після припинення роботи серця система, що генерує збудження, продовжує функціонувати ще досить довго. За показниками ЕКГ біотоки зберігаються протягом 30–60 хв після зникнення пульсу.

У процесі вмирання відбуваються характерні зміни обміну речовин, що зумовлено головним чином кисневим голодуванням, що поглиблюється. Окиснювальні шляхи метаболізму блокуються, й організм отримує енергію завдяки гліколізу. Вмикання цього давнього типу обміну речовин має компенсаторне значення, але його низька ефективність неминуче призводить до декомпенсації, що ускладнюється ацидозом. Настає клінічна смерть. Припиняється дихання, кровообіг, зникають рефлекси, але обмін речовин, хоча і на дуже низькому рівні, все ж продовжується. Цього достатньо для підтримки «мінімального життя» нервових клітин. Саме цим пояснюється оборотність процесу клінічної смерті, тобто в цей період можливе оживлення. Дуже важливим є питання про строки, протягом яких можлива і доцільна реанімація. Адже оживлення виправдане лише у випадку відновлення психічної діяльності. В.А. Неговський та інші дослідники стверджують, що це можливо не пізніше ніж через 5–6 хв після початку клінічної смерті. Якщо процес умирання триває довго, призводячи до виснаження резервів креатинфосфату й АТФ, то період клінічної смерті коротший. Навпаки, при гіпотермії оживлення можливе навіть через годину після настання клінічної смерті. В лабораторії Н.Н. Сиротиніна було показано, що оживити собаку можна через 20 хв після смерті від кровотечі з подальшим повним відновленням психічної діяльності. Слід, проте, мати на увазі, що гіпоксія мозку в людини викликає більші зміни, ніж у тварин. На сьогоднішній день є багато наукових публікацій, що свідчать про те, що реанімація без шкоди для психічної діяльності можлива навіть через 2 год, якщо «працюючий» мозок зненацька потрапляє в умови різкої гіпотермії, наприклад, дитина їде на санчатах і раптом зникає в непоміченій раніше льодовій ополонці.

1.2.4. Реанімація

Реанімація, або оживлення організму, включає в себе низку заходів, які спрямовані перш за все на відновлення кровообігу і дихання: масаж серця — закритий непрямий чи відкритий на операційному столі, штучна вентиляція легень, дефібриляція серця. Остання вимагає відповідної апаратури й може бути проведена лише в спеціальних умовах.

Якщо розвивається фібриляція серця, коли внаслідок хаотичного асинхронного скорочення м'язових груп повноцінна систола неможлива, застосовують електричну дефібриляцію: на серце (оголене або

через грудну клітку) подається струм до 6 000 В тривалістю до 10 с. Такий поодинокий розряд (інколи повторний, але не більше чотирьох) усуває фібриляцію і сприяє відновленню кровообігу.

Ці заходи в кінцевому результаті переслідують одну мету — відновити функцію кори великого мозку. При цьому першочергове значення має діяльність дихального центру. Саме він є «водієм» мозкових ритмів, і від нього йдуть імпульси, здатні вплинути на появу електричної активності кори та підкоркових центрів, у тому числі й судинорухового. Відновлення самостійного дихання сприяє відновленню кровообігу.

Реанімаційні заходи в обов'язковому порядку супроводжуються застосуванням лікарських засобів, що забезпечують негайне відновлення функцій дихального, судинного центрів головного мозку (глюкокортикоїди, адреналін, антигіпоксанти, препарати, що відновлюють колатеральний, мозковий і серцевий кровообіг, вентиляцію легень).

Базисні поняття (визначення)

Патофізіологія (загальна) — вчення про загальні закономірності патологічних процесів, які лежать в основі будь-якої хвороби, її причини, механізми розвитку та найбільш характерні прояви.

Нозологія — вчення про хворобу.

Анамнез — медична біографія хворого (за розпитуванням).

Діагноз — розпізнавання хвороби та її визначення (назва).

Реанімація — сукупність методів лікування термінальних станів (клінічної смерті).

Екзитус — летальний кінець.

«Хибне коло» — ланцюг патологічних змін, що пов'язані між собою причинно-наслідковими відносинами так, що один із наслідків патологічного процесу стає причиною подальшого розвитку цього процесу.

Глава 2

ПАТОГЕННА ДІЯ ФАКТОРІВ ЗОВНІШНЬОГО СЕРЕДОВИЩА

Хвороботворні фактори зовнішнього середовища мають ще такі назви, як «руйнуючі фактори» (І.М. Сєченов), «надзвичайні подразники» (І.П. Павлов), «стресори» (Г. Сельє), «екстремальні фактори», «погрожуючі впливи», а останнім часом з'явився термін «патогенні інформації». Серед них розрізняють механічні, фізичні, хімічні, біологічні, соціальні хвороботворні фактори.

Особливе значення у формуванні комплексних хвороботворних впливів для людини мають соціальні фактори, які комбінуються з усіма іншими хвороботворними факторами і опосередковують їх шкідливу дію.

В цьому розділі ми розглянемо лише деякі, ті, які мають безпосереднє відношення до спеціальності провізора, дії факторів зовнішнього середовища, а саме: хвороботворну дію на організм людини травматичного шоку, іонізуючого випромінювання, алкоголю, наркотичних та токсичних речовин.

2.1. Патологічна фізіологія травматичного шоку

Шок-реакція — особлива форма адаптації організму, що спрямована на виживання індивідуума в критичних умовах. Зворотні стадії шоку при припиненні дії ушкоджуючого фактора та раціональній терапії можуть спричинити зворотній шлях до видужання. Найбільш тяжкі форми шоку закінчуються смертю.

Розрізняють такі види шоку: опіковий (після великих опіків), електрошок, анафілактичний, гемотрансфузійний (переливання несумісної крові), кардіогенний (гострий інфаркт міокарда), гіповолемічний, травматичний.

Травматичний шок як найбільш грізне ускладнення екстремальних станів ставить організм на межу між життям і смертю та вимагає від лікаря та провізора негайних дій.

Слово «шок» (від англ. *chock* — удар, поштовх, струс) означає момент раптової дії на організм надмірного і неочікуваного подразника. Виходячи із класичних робіт відомих вчених (М.І. Пірогова, І.П. Павлова, І.Р. Петрова та ін.), поняття «шок» формулюється таким чином:

***Шок** — це патологічний процес рефлекторної природи, що виникає при дії на організм надсильного подразника, який викликає перезбудження нервової системи, що змінюється глибоким «низхідним» гальмуванням і веде до тяжких розладів гемодинаміки, дихання й обміну речовин.*

Як видно із визначення, головну роль в розвитку шоку (особливо травматичного) відіграє нейрогенний фактор. Для шоку, як і для будь-якого патологічного процесу, характерні два типи змін: патологічні зміни, пов'язані з травмою, і пристосувальні реакції.

Проблема травматичного шоку посідає важливе місце в медичній практиці. Це обумовлено всезростаючою кількістю травм. І невипадково з'явився термін «травматичні епідемії».

Механізація промислових процесів, велика кількість автомобілів на автомагістралях, стихійні лиха — все це різко збільшує можливість появи тяжких травм і, отже, шокових станів. Шок характеризується стрімкою динамікою і вимагає від лікаря екстремальних способів допомоги хворому.

Тяжкість травми визначає як інтенсивність відповідної реакції організму, так і клінічну картину та кінець шоку. У зв'язку з цим травматичні впливи поділяються на три групи.

До *першої групи* належать досить часті мікротравми. Відповідні реакції, що виникають, зазвичай реалізуються за рахунок постійно функціонуючих пристосувальних механізмів місцевого порядку. Це переважно обмежені реакції. Наслідки таких пошкоджень не позначаються на загальному стані організму й у більшості випадків проходять безслідно без будь-яких лікувальних заходів.

До *другої групи* входять помірні травми, які не мають безпосередньої небезпеки для життя (пошкодження шкіряних покривів, м'язів, тупі травми та інші пошкодження, що порушують функцію опорно-рухового апарату). В цих випадках уже спостерігаються загальні реакції організму, однак це короткочасні й помірні рефлекторні розлади. Найближчі наслідки таких травм в основному усуваються завдяки місцевим пристосувальним механізмам тканинного й органного рівня, лише в деяких випадках при наявності ускладнень (гнійно-запальні процеси, некроз, сепсис та ін.) чи для відновлення втрачених функцій вступають більш складні компенсаторні механізми, серед яких велику роль відіграють вищі відділи ЦНС.

Третя група включає в себе тяжкі травми: переломи великих кісток, розтрощення та відрив кінцівок, ушкодження внутрішніх органів, масивна крововтрата та ін., що являють собою безпосередню загрозу для життя. При тяжкій травмі організм завжди відповідає загальною реакцією з розвитком травматичного шоку.

Клінічна характеристика травматичного шоку. Вичерпну клінічну характеристику травматичному шоку, яка дотепер вважається класичною, дав М.І. Пірогов. У «Началах общей военно-полевой хирургии» він так описував цей стан під назвами «загальне задубіння», травматичний «стопор» чи «ступор»: «З відірваною ногою чи рукою лежить такий «задубілий» на перев'язувальному пункті нерухомо; він не кричить, не жаліться, не бере ні в чому участі й нічого не вимагає; тіло його холодне, обличчя біле, як у трупа, погляд нерухомий й звернений удалину; пульс як нитка, ледве помітний під пальцями із частими проміжками. На питання він взагалі не відповідає, або лише тільки про себе, ледве чутним шепотом. Дихання також ледь помітне».

Отже, **основні ознаки шоку**: холодне, вологе, блідоціанотичне мармурове забарвлення шкіри, затьмарення свідомості; зменшення амплітуди АТ та його зниження, тахікардія, різко уповільнений кровообіг нігтьового ложа; олігурія (анурія).

Динаміка травматичного шоку. В залежності від переважання патологічних чи пристосувальниих реакцій виділяють три періоди шоку (І.Р. Петров): мобілізація захисних механізмів; перехідний етап; пригнічення пристосувальних реакцій.

В *першому періоді* спостерігається постійне підвищення АТ та посилення різноманітних пристосувальних реакцій (спазм периферичних судин, тахікардія, посилення дихання, перерозподіл крові, мобілізація депонованої крові та ін.)

Другий період — відносна стабілізація рівня АТ — являє собою перехідний період до зриву компенсації.

У *третьому періоді* відзначається наростаюче зниження АТ у результаті пригнічення більшості пристосувальних механізмів (патологічне депонування крові, зниження швидкості кровообігу, розвиток серцевої слабкості та ін.)

В наш час прийнята точка зору про двохфазовий розвиток травматичного шоку:

— еректильна (нейрогенна) фаза;

— торпідна (вазомоторна) фаза.

Однак накопичення експериментальних даних призвело до необхідності виділити деякі додаткові фази шоку. Згідно з сучасними уявленнями можна, таким чином, виділити наступні фази розвитку трав-

матичного шоку (робити висновок про динаміку якого можна за рівнем АТ як інтегративним показником стану багатьох регулятивних систем організму):

1. Фаза збудження (еректильна) — першочергова реакція організму у відповідь на вплив тяжкої травми. Ця фаза відзначається короткочасною мобілізацією всіх пристосувальних механізмів. Відбувається значна активація функцій найважливіших фізіологічних систем організму. У хворих цей своєрідний симптомокомплекс спостерігається лише в перші хвилини після травми. За даними багатьох дослідників, еректильна фаза реєструється не більш ніж у 10 % випадків шоку. Існує думка, що чим більше виражена еректильна фаза, тим тяжче протікає наступна — торпідна — фаза шоку.

2. Фаза пригнічення (торпідна) починається в кінці травми й продовжується в найближчі хвилини після неї. Ця фаза характеризується прострацією, пригніченням усіх відомих реакцій. Спостерігається виражена артеріальна гіпотензія і різке падіння м'язового тонусу. Фаза пригнічення відрізняється від торпідного шоку тим, що у хворих із клінічною картиною торпідного шоку зберігаються реакції на сильне больове подразнення, свідомість не порушена, вони відповідають на запитання. У них не відзначається глобального пригнічення життєвих функцій і прострації, як у торпідній фазі. Виявом цієї фази може бути раптове падіння АТ під час оперативного втручання в небезпечні рефлекторні зони, реакція на раптовий біль у вигляді різкого пригнічення нервової діяльності з втратою свідомості (зомління).

Реакція на травму може обмежитися цією фазою з подальшим відновленням початкового стану хворого і його одужанням; можливий також перехід цієї фази пригнічення безпосередньо в фазу колапсу у вигляді критичного падіння АТ. Прикладом може бути смерть потерпілого відразу після травми, що не супроводжується гострою крововтратою чи пошкодженням життєво важливих органів. Торпідний же шок продовжується протягом багатьох годин.

3. Перехідна фаза відзначається відносно швидким покращанням стану, деяким оживленням реакції на подразники та стрімким, але короткочасним підвищенням АТ. Ця фаза може ввести лікаря в оману, тому що таке покращання приймається за вихід із шоку. Перехідна фаза нетривала і не завжди чітко виражена.

4. Фаза торпідного шоку охоплює етап реакції від кінця перехідної фази до початку колапсу. Саме в цей час спостерігається класичний симптомокомплекс торпідного шоку. В цій фазі чітко розрізняють три періоди.

В першому, ранньому, періоді АТ повільно та «неухильно» підвищується, стійко тримається уповільнення скорочень серця, низький

пульсовий тиск, рідке дихання, м'язова гіпотонія. Наростає гіпотермія. Цей період шоку описується як компенсований шок, він характеризується покращанням загального стану потерпілого.

Другий період — період стабілізації — відзначається відносно високим і стійким рівнем АТ і стабільністю інших показників. З першими двома періодами зустрічаються здебільшого в мирний час.

Третій, пізній, період шоку відрізняється поступовим та неухильним погіршенням основних показників. АТ повільно знижується, посилюється тахікардія, виникають наростаючі ознаки гіпоксії (поява періодичного дихання, задишка). Незважаючи на інтенсивне лікування, АТ невпинно знижується. Погіршується загальний стан хворого. Цей період шоку найбільш тривалий та має назву декомпенсованого шоку. З цим періодом шоку лікарі частіше за все зустрічаються у воєнний час і при стихійних лихах.

5. Фаза колапсу наступає слідом за пізнім періодом шоку. Ця фаза відзначається раптовим падінням АТ нижче 60 мм рт. ст., згасанням біоелектричної активності кори головного мозку. Фазу колапсу вже не можна вважати шоком. Це окрема фаза реакції на травму з власним механізмом, що відрізняється від шоку. Колапс може наступити і без попередньої фази торпідного шоку, безпосередньо після травми та фази пригнічення.

6. Термінальна фаза наступає за колапсом. Настає клінічна смерть. При цьому спочатку зникає електрична активність мозку, потім відбувається зупинка дихання, припиняється серцева діяльність.

Наведені фази реакції на травму типові, але не обов'язкові. Виходячи з наведеної характеристики фаз протікання шоку, необхідно підкреслити, що поняття «шок», яке означає перш за все системне пригнічення життєвих процесів, застосовується для визначення лише однієї найбільш тривалої фази — фази терпідного шоку.

Механізми розвитку шоку (основні патофізіологічні механізми розвитку шоку)

Нейрогенний механізм розвитку шоку (зміни функцій нервової системи). Тяжка механічна травма викликає значні розлади функцій нервової системи. Зовнішній ефект цих порушень виявляється в картині торпідності, основними симптомами якої є виключення рухової активності і різке пригнічення емоційної діяльності.

В корі головного мозку больові подразнення, пов'язані з травмою, гальмують і пригнічують умовні рефлекси, а пізніше, коли гальмування іррадіює, призводять до зниження рефлексів, у тому числі судинорухових і дихальних.

Електрофізіологічно у хворих відзначаються значні зміни біоелектричної активності головного мозку. При еректильному шоку спостерігаються часті ритми високої амплітуди. При торпідному шоку середньої тяжкості домінує картина змішаного альфа-ритму з поодинокими бета- і тетрахвилями. В міру поглиблення тяжкості стану потерпілого відзначаються зниження амплітуди коливань, поява повільної активності і зон мовчання.

Для шоку найбільш типові дельта-хвилі, що пов'язано з істотними змінами обмінних процесів в мозку: пригнічується окисне фосфорилування, знижується рівень лабільних фосфорних сполук в тканині мозку. Нарешті, зміни ЕЕГ можуть бути зумовлені порушенням церебрального кровообігу або розвитком гіпоксії. У таламо-гіпоталамічній ділянці в фазі торпідного шоку повністю зупиняється емоційна діяльність. Виникає психічне гальмування, настає притуплення всіх видів чутливості й падіння м'язового тонусу. Піднята кінцівка падає, як у паралізованого, хоча у потерпілого немає ні паралічу, ні парезів. Ці симптоми свідчать про порушення функції таламуса. Такі достовірні ознаки шоку, як олігокінезія, амімія (виразні рухи, маскоподібне обличчя), та інші прояви вказують на порушення функціонального стану зорових бугрів гіпоталамуса. При тяжкій травмі виникає пригнічення рефлекторних апаратів спинного мозку, про що свідчить наявність неврологічних симптомів при шоку. В еректильній фазі шоку рефлекси підвищені, відзначається гіперестезія, в тому числі слуху і зору. В торпідній фазі рефлекси пригнічені, рефлекси із слизових оболонок занижені. Відзначається зниження поверхневої чутливості навіть до повної анестезії та різке підвищення тонусу симпатичної нервової системи в еректильній фазі (фазі збудження). Розвивається ареактивність вегетативної нервової системи, при цьому дермографізм не виявляється, вегетативні рефлекси відсутні, перистальтика кишечника послаблена, пілоерекція підвищена.

Гемодинамічний механізм розвитку шоку. Зміни з боку серцево-судинної системи мають актуальне значення для розуміння механізмів розвитку шоку. При шоку відзначається значна синусова тахікардія, яка негативно позначається на стані міокарда і веде до зменшення хвилинного систолічного об'єму крові. Збільшується швидкість по атріовентрикулярній і внутрішньошлуночковій провідних системах. При шоку на перше місце виступає таке порушення гемодинаміки, як артеріальна гіпотензія.

Існує чотири точки зору на механізм виникнення гіпотензії при шоку:

1. Травма викликає зменшення припливу венозної крові до серця, внаслідок чого понижується ударний об'єм, що призводить до падіння АТ.

2. Зниження тиску крові є результатом депонування її у внутрішніх органах (печінка, скелетна мускулатура).

3. Розвиток артеріальної гіпотензії роз'яснюють рефлекторним пригніченням судинорухового центру, особливо його судинозвужуючого відділу.

4. Централізація кровообігу, яка пов'язана зі зменшенням об'єму циркулюючої крові й продуктивності серця, а також шунтуванням кровотока (рис. 2.1).

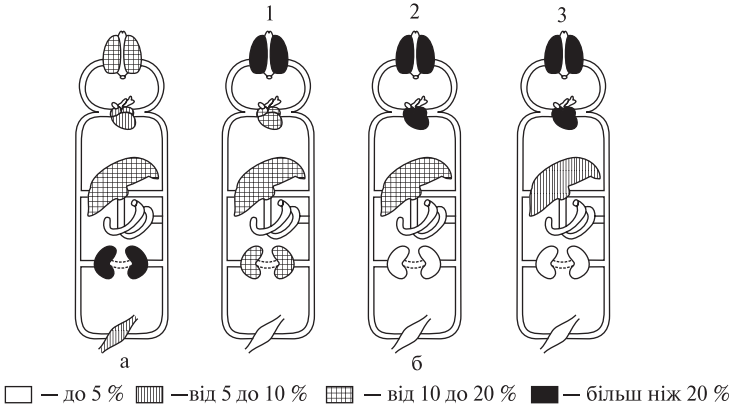


Рис. 2.1. Зміни в органному кровотоку при травматичному шоку:
а — до шоку; б — шок (1 — еректильна фаза, 2 — торпідна фаза,
3 — претермінальний період).
У процентах подана органна частка серцевого викиду

Тяжка травма викликає значні порушення мозкового кровообігу. Спочатку спостерігається звуження церебральних судин і анемізація мозку, яка спричиняє розвиток гальмуючих процесів. Пізніше кровообіг в мозку підтримується стійким і значним розширенням судин мозку, особливо маленьких гілочок і капілярів, призводить до підвищення внутрішньочерепного тиску, внутрішньокапілярної агрегації еритроцитів, набряку мозку. Травма викликає значні порушення периферійного кровообігу.

Деякі дослідники вважають, що спазм периферійних судин і тканинна гіпоксія, що виникає внаслідок цього, є найнебезпечнішими наслідками тяжкої травми й розвитку шоку.

Параліч периферійних судин на пізніх етапах шоку, викликаний гіпоксією тканин, поглиблює порушення гемодинаміки. Підвищується проникність капілярів, і витікає рідка частина крові; збільшується наповнення лімфатичної системи, наростає застій лімфи. Зростаюче

збільшення ємкості судинного русла внаслідок розширення периферійних судин в пізньому періоді шоку є однією з причин постійного падіння АТ.

При травматичному шоку спостерігаються зміни з боку органів дихання, центрів терморегуляції й обміну речовин. У міру порушення мікроциркуляції і зростання гіпоксичних ушкоджень у тканинах у кров надходять проміжні продукти обміну. Поява ацидозу призводить до виникнення тахіпное. Із настанням патологічного процесу задишка збільшується внаслідок гіпоксії дихального центру та зменшення парціального тиску вуглекислого газу в крові при форсуючому диханні (CO_2 — стимулятор дихального центру). Пізніше з'являється періодичне дихання Чейна — Стокса.

В гіпоталамічній зоні відбувається пригнічення вищих центрів терморегуляції, що призводить до падіння температури тіла (гіпотермія). Має значення дія низької температури на терморецептори шкіри внаслідок погіршення її кровопостачання, що підсилює холодову реакцію і спричиняє подальше звуження судин шкіри. Останнє рефлекторним шляхом викликає відчуття холоду. Необхідно підкреслити, що хворі в стані шоку можуть швидко перегрітися під впливом зігрівання, що свідчить про порушення механізмів температурного гомеостазу.

При шоку має місце помітне зниження вживання кисню, що вказує на пригнічення обмінних процесів. Уже у фазі пригнічення розвивається киснева голодування в різних органах і тканинах унаслідок розладу мікроциркуляції, звуження периферійних судин і зниження АТ.

Травматичний шок супроводжується збільшенням кількості молочної кислоти в крові та тканинах (до 5 ммоль/л). Надлишок лактату в артеріальній крові понад 4 ммоль/л завжди співпадає з летальним кінцем. У результаті порушення обміну речовин при шоку на ранніх етапах (перші 6—8 год) кислотно-лужний стан змінюється в бік алкалозу, збільшується кількість бікарбонату і підвищується кількість органічних кислот. Розвивається метаболічний алкалоз. Це утруднює дисоціацію гемоглобіну і викликає спазм периферичних судин. Посилюється гіпоксія, виникає гіперкаліємія, і погіршується стан хворого.

Травма характеризується зниженням загальної кількості білків у крові глобулінової фракції або за рахунок зменшення кількості альбумінів. Зміна білкових фракцій крові обумовлена тяжкістю шоку, станом печінки, супутньою втратою крові. Для шоку є типовою гіперглікемія.

Формування шокових органів. Хоча при шоку уражені практично всі органи, але деякі з них особливо чутливі. Такі органи мають назву «шокових». До «шокових» органів людини належать, у першу чергу,

легені й нирки. Легені при шоку називають «шоковими легенями», а нирки — «шоковими нирками». Ураження цих органів при шоку, по-перше, характеризуються своєрідним симптомокомплексом, що дозволило їм дати такі специфічні назви. По-друге, ураження саме цих органів в динаміці шокового процесу дає поштовх до його подальшого прогресування і включає інші патогенетичні механізми.

Патогенез формування «шокових легенів» можна уявити таким чином. При збудженні, що є характерним для початкової фази шоку, виникає посткапілярна вазоконстрикція в судинах малого кола кровообігу. Це призводить до підвищення судинно-тканинної проникності та розвитку набряку легенів, бо має місце плазморагія в порожнинах альвеол. Гіперкоагуляція крові, яка виникає в цей період, сприяє зростанню порушень мікроциркуляції в легеневій тканині. Легені при цьому пошкоджуються, виникають ателектази. Поєднання ателектазів з набряком легенів і порушенням мікроциркуляції складає основу розвитку «шокових легенів».

Патогенез формування «шокових нирок». Шокогенний фактор викликає зменшення об'єму циркулюючої крові (гіповолемія) і посткапілярну вазоконстрикцію в нирках. Обидва ці фактори ініціюють стан ішемії ниркової тканини і призводять до гіперфункції юкстагломедулярного апарату (ЮГА), який продукує ренін. У результаті довготривалої гіперфункції ЮГА виснажується, що призводить до подальшого порушення кровообігу в нирках (ренін — важливий фактор підтримки тонусу судин нирок). Порушення кровопостачання призводить до загибелі частини нефронів, в результаті страждає видільна функція нирок, розвивається ниркова недостатність та її заключна фаза — уремія.

Таким чином, патогенез шоку в цілому можна представити як певний етап причинно-наслідкових зв'язків, коли одні ланцюги патогенезу підсилюють функціонування вже існуючих патогенетичних механізмів, тим самим формуючи своєрідне «хибне коло».

Патофізіологічні основи терапії шоку. Знання окремих патофізіологічних механізмів, що лежать в основі шоку, дозволяє визначити основні шляхи протишокової терапії. Кожна форма терапії направлена на корекцію найважливіших патофізіологічних механізмів шоку.

По-перше, необхідно зупинити потік патологічної імпульсації. Для цього використовується загальний наркоз та наркотичні анальгетики.

По-друге, для боротьби з розладами гемодинаміки здійснюють переливання крові, плазми (ліквідація гіповолемії, підвищення АТ, збільшення кількості еритроцитів, збільшення онкотичного тиску плазми), плазмозамінних рідин. Через те, що в генезі порушення периферійного кровообігу при шоку значну роль відіграє гіперпродук-

ція катехоламінів, для боротьби з розладами мікроциркуляції показана блокада симпатичної нервової системи та альфа-рецепторів. З цією метою рекомендується приміняти вазоактивні речовини (симпатоміметики).

По-третє, потрібно нормалізувати дихання. Тяжкий шок — це, перш за все, кисневе голодування тканин. Необхідно своєчасно ліквідувати дихальну недостатність. Для відновлення дихання використовують удихання газових сумішей, збагачених киснем (для ліквідації гіпоксії) і вуглекиснем (для стимуляції дихального центру).

По-четверте, велике значення має корекція метаболічних зрушень — метаболічного ацидозу (застосування буферних розчинів, препаратів, що нормалізують окиснювально-відновні процеси: глюкоза, інсулін, вітаміни С і В, АТФ). Хворого потрібно зігріти, бо порушується терморегуляція.

Базисні поняття (визначення)

Травма — порушення цілосності тканини або органів унаслідок дії зовнішнього (екзогенного) фактора.

Шок — екстримальний стан організму у відповідь на дію надзвичайного за силою та тривалістю фактора.

Функція — дія організму, органа, клітини, субклітинних структур, органел, молекул.

Гемодинаміка — рух крові по судинах.

Колапс — гостро виникаюче різке ослаблення кровообігу (наприклад, колапс судин).

2.2. Патологічна фізіологія променевого ураження

Всі ми протягом життя зазнаємо впливу іонізуючого випромінювання, джерелами якого є натуральні та штучні радіоактивні ізотопи, промислові, медичні, побутові апарати. Іонізуюче випромінювання широко використовують у сільському господарстві для виведення нових сортів рослин, обробки зерна та овочів, вибракування тварин; у промисловості — для знаходження щілин і пазух в металевих конструкціях, для стерилізації продуктів; у медицині — для діагностики і лікування багатьох захворювань (ядерна медицина). Енергію розпаду урану і плутону використовують на АЕС, підводних човнах і кораблях. З 1954 р. (з дня запуску першої АЕС) у світі скоїлося понад 120 аварій на ядерних реакторах із викидом радіоактивних речовин у зовнішнє середовище, найбільші з них такі: в 1957 р. у Великобританії та США, в 1986 р. в Україні і ФРН. Продовжується виробництво і випробування озброєння. І хоча в 1963 р. під тиском світової гро-

мадськості ці випробування були «сховані під землю» радіоактивне забруднення зовнішнього середовища — актуальна проблема сучасності.

Нерідкі й нещасні випадки на підприємствах, де використовують радіоактивні ізотопи. В 1987 р. повідомлялося про трагічні наслідки недбалості адміністрації Центру радіологічної терапії в Бразилії, коли після демонтування апаратури на звалище був викинутий апарат із радіоактивним цезієм. «Порошок, що світиться» потрапив до збирача відходів, який роздав його близьким і знайомим. У результаті цього постраждало близько 100 чоловік, понад 20 із них загинули. Навіть такі поширені в побуті прилади, як телевізори (особливо кольорові), інфрачервоні випромінювачі і люмінесцентні годинники, є джерелами іонізуючого випромінювання в мікродозах. Американський природознавець Барі Кононнер в книзі «Коло, що замикається» писав: «...ніхто не мав наміру отруїти землю радіоактивними продуктами або загрожувати здоров'ю людини. Але тепер уперше в історії людські діти стали рости зі стронцієм-90 у кістках і йодом-131 у щитовидній залозі».

Про ушкоджуючу дію іонізуючої радіації на організм було відомо давно. Ще в 1900 р. подружжя Кюрі, а ще раніше Анрі Беккерель спеціально вивчали на собі хвороботворну дію променів радію. Наші співвітчизники Е.С. Лондон і Гольдберг у 1903 р. вперше намагалися лікувати ними нашкірні пухлини, випробувавши промені радію на собі та одержавши сильні опіки. Іонізуючу радіацію стали називати «променями життя», коли вперше радіоонкологи успішно використали її для лікування раку. Але про згубну дію «променів життя» в той час відомо було мало. Професійним захворюванням рентгенологів на початку розвитку рентгенології став рак шкіри рук. У 1959 р. була видана книга пам'яті лікарів і фізиків — жертв радіації. В ній наведені біографії сотень фахівців, що загинули від раку крові та лейкозів. Після атомних бомбардувань в Японії з тих, хто не загинув у 1945 р., до цього часу від лейкозу та інших злоякісних пухлин померло 100 000 чоловік.

Однак «першими жертвами» променевої хвороби були кролики, розміщені Е.С. Лондоном і Гольдбергом в клітці, на якій була прикріплена ампула з радіоактивним радієм. Ця експериментальна модель дозволила вперше отримати дані про патогенез і симптоми променевої хвороби.

У 1904 р. німецький хірург Хайнеке виявив пагубну дію променів на лімфоїдну тканину. Почала розвиватися радіаційна імунологія. У 1906 р. французькі дослідники І. Бергон'є і Л. Трібондо встановили особливу чутливість клітин, що діляться, до випромінювання (закон Бергон'є — Трібондо). В 1927 р. німецький вчений Меллер відкрив

променеве ушкодження хромосом у дрозофіл, тобто виявив мутагенний ефект. З'явився новий науковий напрямок — радіаційна селекція.

Неможливо перерахувати всі видатні відкриття в радіобіології. До теперішнього часу вже багато відомо про механізми дії іонізуючої радіації на організм, але й білих плям у цій галузі ще вистачає.

Етіологія променевого ураження. Причиною променевого ураження є іонізуюча радіація — такі види променів високої енергії, що можуть проникати в середовище (проникаюча радіація) і проводити іонізацію: діючи на атоми речовини, перетворювати їх в електрично заряджені іони.

Іонізуюче випромінювання — це рентгенівські і гамма-промені, альфа- і бета-частинки, протони, нейтрони і космічні промені. Впливаючи на організм, іонізуюча радіація може чинити як місцеву, так і загальну дію, викликаючи гостру і хронічну променеву хворобу. І в тому і в іншому випадку виникає симптомокомплекс, характерний для цієї причини. Наслідки променевого ураження залежать від багатьох факторів і умов — зовнішніх і внутрішніх (рис. 2.2).

Види випромінювання і його фізичні характеристики. Альфа-частинки мають велику іонізуючу і малу проникну здатність, гамма-промені — найбільшу проникну здатність. Гамма-промені, нейтрони і протони виявляють високу лінійну втрату енергії (ЛВЕ), рентгенівські промені і альфа-частинки — низьку ЛВЕ. Чим більша ЛВЕ, тим більша відносна біологічна ефективність випромінювання і тим сильнішим буде ушкодження.

До 1975 р. випромінювання вимірювали в рентгенах (Р) і радах. 1 Р дорівнює 0,95 рад (доза поглинання). В системі СІ дозу поглинання вимірюють в греях (Гр). 1 Гр дорівнює 1 Дж/кг і 100 рад (приблизно 100 Р). Потужність дози вимірювали Гр/год, МГр/год, Гр/доб. Біологічний еквівалент рентгена — бер. 1 бер дорівнює 0,01 Дж/г.

Одноразове опромінення більш безпечне, ніж опромінювання такою ж, але дробовою дозою. Якщо щурів однієї групи опромінювати дозою 10 Гр за 14 хв, а щурів іншої групи — тією ж дозою за 140 хв, то всі тварини першої групи загинуть, а повільно опромінені виживають, хоча зі слідами опромінення. Загальне опромінення більш безпечне, ніж місцеве. Наприклад, при лікуванні злоякісних пухлин місцево використовують такі дози опромінення, які при загальному опроміненні призвели б до загибелі тварин.

Радіоактивні речовини потрапляють у дихальні шляхи з пилом, в шлунково-кишковий тракт — із водою і продуктами.

Найменш чутливі до радіації одноклітинні та черв'яки, найбільш чутливі — собаки, морські свинки і людина. В той же час знайдені мікроорганізми, які живуть під оболонкою атомного реактора.

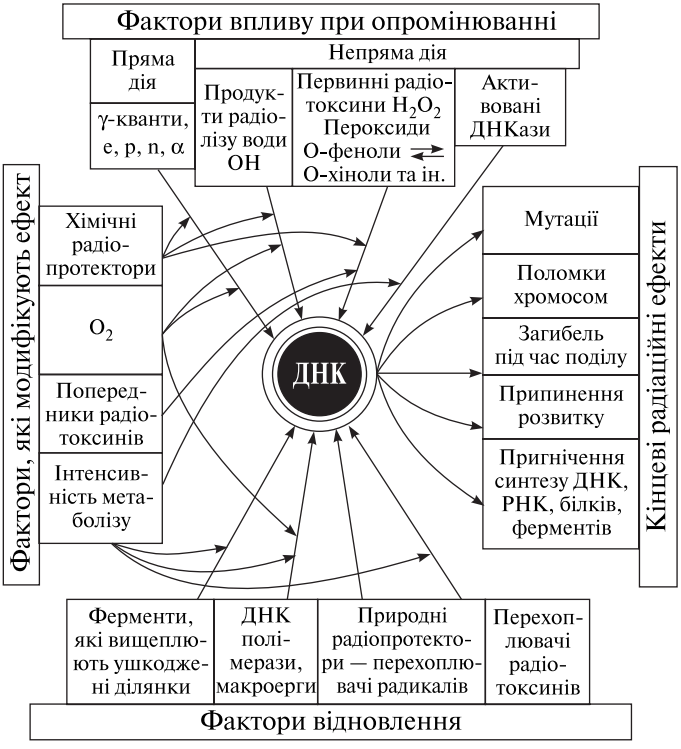


Рис. 2.2. Механізм ушкодження ДНК при опромінюванні. Фактори, які модифікують і відновлюють ці ушкодження

Зовнішні та внутрішні умови, які сприяють впливу радіації на організм. Посилюють патогенну дію радіації на організм висока температура і підвищений вміст кисню. Ще в 20-ті роки XX ст. лікарі помітили, що реакція на лікувальне опромінення значно слабша у хворих з анемією, тобто при гіпоксії. В 1929 р. експериментально було доведено, що яйця аскарид стають більш стійкими до опромінення в атмосфері з низьким вмістом кисню. Миші більш стійкі до радіації в умовах гіпоксії. Цей так званий кисневий ефект нині використовується при лікуванні злоякісних пухлин, коли ефект опромінення потрібно посилити (оксирадіотерапія), а також для профілактики променевої хвороби, коли необхідно ослабити ушкоджуючу дію радіації (вдихання гіпоксичних газових сумішей). Патогенна дія радіації на організм залежить також

від статі й віку (найбільш чутливі діти і люди похилого віку) від стану нервової та ендокринної систем, інтенсивності окиснювально-відновних процесів, вмісту вітамінів, природих радіопротекторів і радіосенсибілізаторів.

Радіорезистентність організму до радіації можна перевірити в експерименті по зміні основного обміну при гіпоксії. Якщо у експериментальних тварин після гострої гіпоксії основний обмін не змінюється, то такі тварини більш стійкі до радіації. Високу радіочутливість мають люди з аномаліями в хромосомах, з первинними спадковими вадами. У людей, які отримали однакові дози радіації, перебіг хвороби проходить з різним ступенем тяжкості й різним кінцем, тобто відповідь на опромінення залежить від індивідуальної реактивності.

Патогенез променевого ураження. Перший ланцюг патогенезу — пряма дія радіації на молекули та атоми речовини, через які вона проходить. Виникає іонізація, збудження, розрив найменш стійких зв'язків. Однак встановлено такий парадокс: смертельна доза радіації для людини відповідає кількості тепловій енергії, що знаходиться в склянці чаю, тобто кількість первинно пошкоджених молекул при смертельному опроміненні не настільки й велика. Причина катастрофи в тому, що, по-перше, уражаються унікальні мішені, а по-друге, виникає ще непряме, або посереднє, пошкодження. Найголовніше, що після припинення дії радіації в опроміненому організмі запускається «ланцюгова реакція» з великою кількістю причинно-наслідкових зв'язків.

Слідом за первинною іонізацією молекул виникають хімічні речовини, які мають величезну біохімічну активність і вступають у взаємодію між собою та іншими (непошкодженими) молекулами. При радіолізі води виникають вільні радикали OH^- і H^+. Вони взаємодіють між собою, зі збудженою молекулою води, киснем тканин. При цьому утворюється перекис водню (H_2O_2), радикал гідроперокису (HO_2), супероксид (O_2) і атомарний кисень. Ці продукти радіолізу викликають окиснення всіх, навіть дуже стійких, зв'язків. Утворення вільних радикалів посилюється при наявності кисню. Вважають, що більш значні ушкодження зумовлені непрямою дією вільних радикалів і вторинно утворених речовин, які отримали назву радіотоксинів.

Уявлення про радіотоксини виникло ще в 20—30-ті роки XX ст. Існування їхнє підтверджено експериментально: клітинне ядро пошкоджується, якщо його помістити в цитоплазму опроміненої клітини (дистанційний ефект); опромінені (живильні) середовища справляють мутагенну дію на розташовані у них мікроорганізми; кров опромінених тварин має властивість токсичних речовин (це довів експериментально в 50-ті роки П.Д. Горизонтов). Важливо підкреслити,

що радіотоксини утворюються не тільки в організмі тварин, які опромінені, але й в опромінених рослинах і продуктах харчування.

Розрізняють декілька класів радіотоксинів: гідроперекиси і пероксиди, поліфеноли, семіхінони і хінони, ліпідні радіотоксини, кетоальдегіди, білки і поліпептиди, біогенні аміни. Первинні радіотоксини з'являються відразу в період опромінення. Чим більший вміст O_2, тим більше їх утворюється (кисневий ефект).

Радіотоксини хіноїдного ряду діють подібно самій радіації на головні мішені — ДНК ядер клітин (радіоміметичний ефект). Ліпідні радіотоксини пошкоджують головним чином біологічні мембрани, в тому числі мембрани мітохондрій і лізосом. Це призводить до «енергетичного кризу в клітині», вивільнення лізосомальних ферментів. Порушується ферментативне окиснення, з'являються вторинні радіотоксини (особливі білки, пептиди, біогенні аміни тощо), які самі викликають пошкодження біологічних структур і посилюють утворення первинних радіотоксинів — розвиваються «хибні кола» патогенезу променевого ураження.

У процесі еволюції сформувалися системи від радіотоксинів, наприклад, такі ферменти, як супероксиддисмутаза, каталаза, глютатіон. Вони сприяють переходу вільних радикалів O_2 в H_2O_2, а потім в H_2O. В цитоплазмі клітин є сильний антиоксидант — вітамін Е. При його нестачі радіочутливість організму підвищується. Речовини, що ослаблюють дію радіації, називаються радіопротекторами. Першою «пілюлею» від радіації був цистеїн — амінокислота, яка є в організмі, і вводити її можна в необмеженій кількості. Штучні радіопротектори: цистеамін, глютатіон — містять H^- і H_2^- групи. Їх дія зводиться до «екранізації» молекул або до хімічного перехоплення продуктів іонізації. Пасткою вільних радикалів є диметилсульфоксид. Радіопротектори ефективні тільки як профілактичний засіб. Їх уводять, якщо виникає необхідність роботи в аварійних ситуаціях, при проведенні наукових досліджень, пов'язаних з використанням радіоактивних речовин. Утворення в організмі радіотоксинів можна зменшити, використовуючи кисневий ефект. Якщо людина, працюючи в умовах підвищеної радіації, вдихає через маску «гіпоксичну суміш» (10 % O_2 + 90 % N_2), то при збереженні працездатності у неї зменшується інтенсивність радіолізу, менше утворюється радіотоксинів.

Якщо радіочутливість необхідно підвищити (наприклад, при променевій терапії злоякісних пухлин), використовують речовини протилежної дії — радіосенсибілізатори (підвищують чутливість): кисень, електрон-акцепторні сполуки типу трихополу, метронідазолу, галоїдні піримідини, великі дози кофеїну. Підвищує радіочутливість гіпертермія.

Основні біологічні ефекти при дії радіації. В 1936 р. уперше була припущена можливість порушення ДНК при іонізуючому випромінюванні.

Альфред Маршак провів дослідження, під час яких опромінював без'ядерні клітини — еритроцити і клітини, які мають ядра, і показав, що ДНК захоплює значну долю енергії.

Установлено, що ядро клітини в 100 разів чутливіше до дії радіації, ніж цитоплазма. А головна мішень в ядрі — ДНК.

Відомо три типи пошкодження ДНК під впливом іонізації, вільних радикалів, хіноїдних радіотоксинів: одно-, двониткові розриви та пошкодження основ, крім того, можуть виникати поперечні зшивки залишків ДНК.

Доведено, що однониткові розриви виникають при опроміненні малими дозами (0,2 Гр), але, що дуже важливо, ці розриви швидко та ефективно відновлюються шляхом ексцизійної репарації (за принципом «вирізуй-латай»): «латки», що утворилися в ДНК, можна знайти за допомогою надшвидкісних центрифуг.

Двониткові розриви виникають при дії великих доз радіації. Довгий час вважали, що ці поломки непоправні та є летальними. Останніми роками отримані докази, що й у цьому випадку репарація можлива: кінці уламків ДНК можуть зшиватися, але при цьому можливі генетичні ушкодження. Тому двониткові розриви — це потенційно летальні ушкодження. Існує ще так звана «SOS-репарація» — екстрене вироблення нових ланцюгів ДНК, правда, як правило, з великою кількістю помилок.

Пошкодження пуринових і піримідинових основ лінійно залежать від дози випромінювання і виникають навіть частіше, ніж однониткові розриви, і швидко усуваються шляхом ексцизійної репарації.

У відновленні ушкодженої ДНК беруть участь такі ферменти, як ендонуклеаза, екзонуклеаза, ДНК-полімераза, лідаза, інвертаза та ін. Ушкоджені ланки ДНК вирізують на неушкодженому ланцюзі (як на матриці) ресинтезують нові відрізки ДНК, які закривають виломи, що утворилися. Розрізняють три типи репарацій: безпомилкову, помилкову і неповну. Останні два типи — основа для летальних ушкоджень і мутацій.

Наслідки радіаційного ушкодження ДНК: пригнічення синтезу ДНК, затримка мітозу, припинення поділу клітини, загибель клітини при поділі, генні й хромосомні мутації та ін.

Радіочутливість клітини залежить від фази клітинного циклу. Правило Бергон'є і Трібондо говорить: «Найбільш чутливе до радіації все, що у момент випромінення знаходиться в процесі ділення». Клітина,

яка знаходиться в мітозі, гине навіть при невеликих дозах іонізуючого випромінення. Це мітотична загибель клітини. Якщо клітина після опромінення не має видимих пошкоджень, але перестає ділитися або дає стерильних нащадків, то цей стан називається репродуктивною загибеллю клітини. При дії на клітини великих доз радіації (десятки Гр) виникає інтерфазна загибель (немітотична) клітини; вони руйнуються незалежно від стадії клітинного циклу. Так звичайно гинуть клітини печінки, нирок, м'язові й нервові клітини. Винятком з правила Бергон'є і Трібондо є лімфоцити, для яких характерна інтерфазна загибель навіть при опромінюванні в дозі 0,01 Гр. Це найрадіочутливіші клітини в організмі. При типовій формі променевої хвороби (доза загального опромінювання — 1–10 Гр) вони гинуть вже через 2–3 роки після опромінення. Їх оболонка стає «дірчатою», що виявляється при забарвленні, а розпад хроматину починається вже після «зцілення» ДНК. Задовільного пояснення такій чутливості зрілих лімфоцитів до іонізуючого опромінення на сьогодні немає. Існує теорія програмування клітинної загибелі: інтерфазна загибель клітини — це лише прискорення природного ходу подій для клітин, загибель котрих, по суті, вже запрограмована, і для неї потрібен найменший стимул. Адже лімфоцити гинуть під впливом гормонів, стресу, хімічних агентів та інших факторів.

Різні клітини мають різну радіочутливість. Не гинуть деякі макрофаги, які в період відновлення звільнюють організм від загиблих клітин. У лімфатичних вузлах знаходяться радіорезистентні тімоцити, котрі допомагають відновленню тимуса, кровотворенню в кістковому мозку після опромінення.

Другою важливою мішенню для радіації в клітині є мембрани (лізосом, мітохондрій, ретикулуму та інших структур) — зовнішні і внутрішні. Із пошкоджених лізосом вивільняються літичні ферменти, які руйнують клітину. Пошкодження мембран мітохондрій спричиняє «енергетичну кризу» в клітині, зниження окиснювального фосфорилування. В тимусі окиснювальне фосфорилування різко знижується навіть при опроміненні у дозі 0,25 Гр. Особлива чутливість тимусу до радіації — загадка. Японські вчені Ямада и Окіяма висловили цікаву гіпотезу про «скажену фосфофруктокіназу»: в тимусі після опромінення малими дозами різко зростає активність фосфофруктокінази, витрачається багато АТФ, виникає дефіцит енергії, у надлишку виробляється альдегід, що, можливо, і стає безпосередньою причиною загибелі клітини.

Пошкодження зовнішніх мембран призводить до зниження мембранного потенціалу, пошкодження рецепторів для нервових і гумораль-

них стимулів, порушення роботи мембранних насосів, електроліт-ного дисбалансу, набряку легень. Це може спричиняти порушення провідності.

Дія іонізуючої радіації на білки проявляється у зменшенні їхньої молекулярної маси (розрив ланок), зміні розчинності, порушенні вторинних і третинних структур, утворенні зшивок агрегатів, руйнуванні амінокислот та ін. У результаті цих пошкоджень порушуються важливі ферментативні реакції, можуть виникнути аутоантигени з подальшим розвитком аутоімунних реакцій, які ускладнюють перебіг променевої хвороби.

Дія опромінення на тканинному рівні. Згідно з правилом Бергоньє і Трібондо радіочутливими є клітини з високою мітотичною активністю, морфологічно і функціонально недиференційовані. Тому найбільш радіочутливими є тканини, у яких проходить постійне обновлення клітин, а саме: кістковий мозок, яєчники і сім'яники, епітелій шлунково-кишкового тракту та шкіри, лімфоїдна тканина, тимус, ембріональні тканини. Але в лімфоїдній тканині та яєчниках відбувається не тільки мітотична загибель незрілих клітин, але й інтерфазна загибель зрілих лімфоцитів і зрілих яйцеклітин.

До радіорезистентних належать м'язова, сполучна, кісткова, хрящова, нервова, печінкова, ниркова тканини. Разом з тим, якщо опромінювати печінку, яка регенерує, то вона стає радіочутливою. І навпаки, при штучній затримці мітозів чутливість тканини до опромінення зменшується. Іншими словами, радіочутливим є сам процес поділу клітин.

Дія опромінення на рівні цілого організму. Радіаційне ушкодження може бути місцевим — від еритеми шкіри до тяжких опіків, які довгий час не заживають, бо пошкоджуються клітини росткового шару. Може спостерігатися розвиток катаракти, випадіння волосся та ін. При інкорпорованому опроміненні виникає переважно ушкодження органа, в якому накопичуються радіонуклеотиди (йод-131 у щитовидній залозі, радіоактивний стронцій у кістках). При загальному (тотальному) опроміненні організму розвивається променева хвороба — гостра і хронічна.

Гостра променева хвороба. Розрізнюють чотири форми гострої променевої хвороби: кістковомозкова, або типова (доза загального опромінювання — 0,8–10 Гр); шлунково-кишкова (доза загального опромінювання — 10–20 Гр); токсемічна (доза загального опромінювання — 20–80 Гр); церебральна (доза загального промінювання — 80 Гр і більше).

Кістково-мозкова форма променевої хвороби за ступенем тяжкості може бути: легкою (0,8–2 Гр), середньою (2–4 Гр), тяжкою (4–6 Гр), дуже тяжкою (6–10 Гр). Провідна ланка патогенезу — мітотична та

інтерфазна загибель клітин кісткового мозку, пошкодження судин кісткового мозку. Пошкодження стовбурних клітин летально для організму (гемопоетична загибель). У розвитку хвороби розрізняють чотири періоди: первинних реакцій; латентний (удаваного благополуччя); розпалу хвороби; відновлення.

Симптоми *періоду первинних реакцій* розподіляють на чотири групи: диспепсичні (нудота, блювання, пронос); загальноклінічні (слабкість, головний біль, зміни рухової активності, підвищення температури тіла, порушення свідомості); гематологічні (лімфоцитопенія відносна й абсолютна, нейтрофільний лейкоцитоз); місцеві (зміни шкіри і слизових оболонок). За розповсюдженням первинної еритеми можна оцінити площу опромінення і його рівномірність.

Найбільш демонстративний симптом — блювання. За часом його появи, інтенсивності і короткочасності можна з певним ступенем вірогідності оцінити дозу опромінення. Якщо блювання одноразове, виникає через 2 год і пізніше після опромінення, то його доза становить менше 2 Гр, багаторазове через 5–20 хв після опромінення виникає при дозі до 6 Гр. Для тяжкої і дуже тяжкої форм променевої хвороби характерні також поява проносу, різкий підйом температури, ейфорія, пригнічення ЦНС, рухова активність або адинамія, сплутаність свідомості, зниження АТ.

Важливо вже в першу добу після опромінення оцінити показники крові. Чим менше в крові лімфоцитів і чим більше нейтрофільних лейкоцитів, тим тяжча променева хвороба. У кістковому мозку різко зменшена кількість кровотворних клітин, знижена кількість мітотично активних клітин, багато дегенеративних змін. Тривалість першої стадії — від кількох годин до 3–4 діб.

Після первинних реакцій настає відносне покращення — *період удаваного благополуччя*, який продовжується від кількох годин чи діб при тяжких формах і до місяця — при легких. У хворих покращується апетит. Симптоми виражені слабо (в основному у вигляді лабільності пульсу, вегетативних зрушень). Але зміни кровотворення продовжують прогресувати. За цей час зникають старі відживші клітини, а нові натомість із кісткового мозку не надходять, тому продовжує наростати лейкопенія (лімфопенія, нейтропенія), тромбоцитопенія, а при дозі понад 4 Гр розвивається анемія. Для цього періоду характерна епіляція волосся, порогова доза для якої складає 2,5–3 Гр (якщо випадають вії та брови, доза перевищує 6 Гр).

Період розпалу хвороби. Головні ознаки: панцитопенія (різке зменшення в крові всіх клітин), агранулоцитоз (нейтрофілів менше 1×10 л); різке ослаблення імунітету (інфекційні ускладнення); підвищення проникності бар'єрів шкіри, слизової оболонки шлунково-кишкового

тракту та ін.), токсемія, бактеріємія, сепсис, анемія, тромбоцитопенія, наслідками яких є геморагічний синдром.

Перехід від латентного періоду до періоду інтенсивності хвороби проходить дуже різко, зростає загальна слабкість, підвищується температура тіла, помітно знижується апетит, збільшується частота пульсу, знижується АТ, з'являється дистрофія міокарда, зміни в порожнині рота (стоматит, набряки, ерозії), ангіна (до виразково-некротичних процесів), у кишках можливий розвиток перфорації, перитоніт, кишкова непрохідність. Можливі пневмонія та сепсис.

При вкрай тяжкій формі (6–10 Гр) настає летальний кінець, частіше в період розпалу хвороби. Кістковий мозок спустошений — панмієлофтиз. Узагалі при випромінюванні в дозі 6–10 Гр врятувати хворого можна дуже рідко, смерть настає на 3–6-й тиждень після опромінювання.

Період неповного відновлення продовжується 2–4 місяці; повного — 1–3 роки. Віддалені наслідки: загальна астенізація, вегетативні та ендокринні порушення, катаракта.

Принципи лікування гострої променевої хвороби: виведення радіотоксинів, зв'язування радіотоксинів, боротьба з інфекцією, відновлення водно-електролітного балансу, відновлення кровотворення, переливання крові та тромбоцитарної маси, симптоматична терапія.

Інші форми променевої хвороби вивчені в основному на тваринах. Спостережень над людьми дуже мало.

Шлунково-кишкова форма променевої хвороби (10–20 Гр). Стадія первинних реакцій розвивається в перші ж хвилини опромінювання і продовжується 3–4 доби. Характерні багаторазове блювання, біль у животі, підвищення температури, пронос та інші прояви ентериту, розвиток кишкової непрохідності, виразково-некротичні ураження слизової оболонки порожнини рота. На 5–8-му добу температура тіла підвищується до 40 °С, з'являється зневоднення, загальна інтоксикація, інфекційні ускладнення, крововтрата. Настає прорив кишкового бар'єра, і в кров потрапляють кишкові токсини, мікроби. Смерть настає на 8–16-ту добу. При розтині — повна втрата кишкового епітелію, ворсинки оголені, крипти заповнені уламками загиблих клітин.

Токсемічна форма променевої хвороби (20–80 Гр). Для первинних реакцій характерні короткочасна втрата свідомості, адинамія. В першу добу знижується АТ (може бути колапс). Зростає загальна інтоксикація (спостерігається розклад тканин кишок, слизових оболонок, шкіри), глибокі порушення обміну речовин, ниркова недостатність, екзо- й ендогенна інфекції. Летальний кінець настає на 4–7-му добу після опромінення.

Церебральна форма променевої хвороби (понад 80 Гр) розвивається блискавично: колапс, втрата свідомості, ознаки набряку головного мозку, анурія, блювота і пронос, судоми, паралічі, кома. Головне в патогенезі — первинне ушкодження нервових центрів судин головного мозку, порушення водно-електролітного балансу. Можливе пряме ушкодження дихального центру. Смерть настає або в перші години, або до кінця 3-ої доби після опромінення.

При загальному опроміненні в дозі понад 250–300 Гр виникає раптова смерть — смерть «під променем».

Окремі ефекти променевого ураження

Виникнення пухлин. «Променевий рак» вперше був одержаний в пробірці із клітин хом'яка 20 років тому при опроміненні в дозі, що не викликає променевої хвороби. Латентний період виникнення лейкозу — 2–3 роки, раку шкіри, легенів і пухлин інших локалізацій — до 20 років.

Зменшення тривалості життя. У опромінених організмів розвивається раннє старіння, погіршується функція ендокринної системи, спостерігається дистрофія тканин, порушується мікроциркуляція (трофіка), руйнується тканина легенів. В експерименті опромінення призводить до скорочення життя як найпростіших (дріжджі), так і ссавців. Є гіпотеза про «ефект стабільного спадкового підвищення частоти загибелі клітин».

Спадкові дефекти

Хронічна променева хвороба. Системи, які постійно регенерують (кровотворна, епітелій), довго зберігають здатність до відновлення, на відміну від гострої променевої хвороби. Навпаки, системи, що обмежено регенерують (нервова, ендокринна, серцево-судинна та ін.), відповідають складним комплексом функціональних зрушень, які маскують повільне прогресування дистрофічних і дегенеративних процесів.

Розрізняють чотири ступені хронічної променевої хвороби.

Перший ступінь. Характерні невеликі нервово-регуляційні порушення різних органів і систем, особливо серцево-судинної системи. Спостерігається нестійка помірна лейкопенія, рідко тромбоцитопенія.

Другий ступінь. Виражена недостатність перетравлюючих залоз, порушення з боку нервової, ендокринної, серцево-судинної систем; депресія кровоутворення зі стійкою лейкопенією і тромбоцитопенією; порушення обміну речовин, астенічний синдром.

Третій ступінь. Спостерігається глибока депресія кровоутворення з анемією, лейкопенією і тромбоцитопенією; атрофія слизової оболонки, шлунково-кишкового тракту, міокардіодистрофія, дегенеративні зміни в ЦНС, імунодепресія, геморагічний синдром, циркуляторні порушення.

Четвертий ступінь виділений тільки на основі експериментів. Дуже тяжкий стан з проносами, кахексією і т. д.

Базисні поняття (визначення)

Променева хвороба — патологічні зміни клітин і судин кісткового мозку та інших органів і тканин організму при загальному (тотальному) опроміненні променями високої енергії (космічні, рентгенівські, гамма-промені, альфа- і бета-частинки, нейтрони, протони та ін.).

Іонізуюча радіація — це такі види променів високої енергії, що здатні проникати в середовище, що опромінюється, (проникаюча радіація), викликати іонізацію і, діючи на атоми речовини, перетворювати їх у електрично заряджені іони.

Радіація — випромінювання (променевипускання радіоактивних джерел).

Радіорезистентність — стійкість до радіації.

Радіопротектори — речовини, що послаблюють дію радіації.

2.3. Патологічна фізіологія алкоголізму, наркоманії та токсикоманії

Медично-соціальне значення проблеми алкоголізму, наркоманії. Проблема боротьби з пияцтвом, алкоголізмом, наркоманією і токсикоманією є однією з найбільш драматичних проблем у більшості країн світу.

Медично-соціальне значення проблеми визначається, перш за все, поширенням алкоголю, наркотиків і токсичних речовин, що призводить в цілому до шкідливих для здоров'я населення наслідків. За останні три десятиріччя вживання алкогольних напоїв у промисловорозвинених країнах зросло в середньому в 15 разів, що призвело, за останніми даними ВООЗ, до ураження алкоголізмом від 1 до 10 % дорослого населення. Алкоголізм характеризується високим показником смертності, що зумовлено не тільки великим травматизмом, який супроводжує пияцтво, а також такими ускладненнями, як цироз печінки, гепатит, гепатохолецистит, гастрит і виразка шлунка, туберкульоз, кардіоміопатія, гіпертонічна хвороба та ін. За останні 20 років різко збільшилось уживання наркотичних і токсичних речовин, з'явились абсолютно нові різновиди наркоманії (фенілциклідинова, Е-клофелінова); токсикоманій (леткими розчинниками типу ацетону).

2.3.1. Патофізіологічна характеристика алкоголізму

Ендогенний етанол належить до незамінних метаболічних факторів. У нормі його концентрація в крові нараховує 0,01–0,03 % (0,01–0,03 г/л). Окиснення ендогенного етанолу забезпечує до 10 %

усіх енергетичних потреб організму (1 г етанолу дає 7,1 ккал). Саме високою калорійністю цієї сполуки пояснюється зниження суб'єктивної потреби в нормальній їжі у людей, що страждають на хронічний алкоголізм, який у свою чергу, лежить в основі аліментарних дистрофій і різних авітамінозів з подальшими органними змінами, що часто спостерігаються у алкоголіків.

В організмі етанол піддається швидкому та ефективному окисненню, здебільшого в печінці (80 %), близько 10 % метаболізується — в інших тканинах і стільки ж виділяється легенями із сечею. Відомі три ферментні системи метаболізму етанолу.

Основною є *система алкогольдегідрогінази* — ферменту цитозольної фракції клітини. Найбільша кількість цього ферменту знаходиться в печінці, хоч він присутній в усіх тканинах. Алкогольдегідрогіназа має кілька ізоферментів, від співвідношення яких може залежати швидкість метаболізму етанолу. Певне співвідношення ізоферменту генетично детерміновано і, як видно, зумовлює різну чутливість людей до алкоголю та наслідків тривалого вживання останнього. За допомогою алкогольдегідрогінази окиснюється 75–90 % алкоголю, що потрапляє в організм.

Окиснення етанолу здійснюється також *мікросомально етанолокисною системою* (МЕОС), яка локалізується на мембранах гладкого цитоплазматичного ретикулуму і являє собою фрагмент загальної детоксикуючої системи мікросомальної фракції печінки. В здоровій печінці ця система окиснює близько 10–20 % етанолу. Вважають, що мікросомальна етанолоокиснююча система більш активно включається в метаболізм етанолу, якщо в організм потрапляє надлишкова кількість останнього.

Ще одна система, яка окиснює етанол, — *система каталази* — вивчена не повністю. В цій реакції бере участь перекис водню, і проходить вона в пероксисомах. Цим шляхом окиснюється не більш ніж 2 % етанолу.

За участі цих систем етанол переходить в ацетальдегід, який трансформується у вугільну кислоту під дією ферменту ацетальдегіддегідрогенази. Ацетат, який виникає при окисненні ацетальдегіду, є ключовим метаболітом в обміні білків, жирів та вуглеводів. Він разом з НАД · H_2 підлягає окисним змінам в мітохондріях і, таким чином, стає джерелом для накопичення енергії у вигляді АТФ. З'єднання ацетату з КОА призводить до появи активної форми — ацетил-КОА, що легко метаболізується шляхом окиснення в мітохондріях печінки та інших тканин в циклі Кребса до кінцевих продуктів (CO_2 і H_2O) або шляхом включення в багаторазові біосинтетичні реакції. При конденсації двох молекул ацетату утворюється ацетоацетат, який далі пере-

творюється на бета-оксибутират. Вміст цих двох метаболітів зростає при збільшенні кількості вживання алкоголю. Незважаючи на швидку утилізацію етанолу в організмі, у хворих на алкоголізм виявляється широкий спектр порушень обміну речовин. Це пояснюється тим, що алкоголь розпадається до H_2O і CO_2 тільки при невеликому його вживанні (приблизно до 20 г на добу). При підвищенні цієї дози в організмі накопичується надлишок етанолу і продуктів його розпаду (перш за все ацетальдегіду), які викликають патологічні ефекти.

В організмі у етанола існує багато точок прикладання сили. Це пов'язано з його фізико-хімічними властивостями. Етанол здатний змішуватись із водою у будь-яких співвідношеннях. Також легко розчиняється він у ліпідах, без перешкоди проходить через гематоенцефалічний і плацентарний бар'єри. Взаємодія етанолу з гідрофобними частинами ліпопротеїдів, які складають структурну основу мембран клітин, лежить в основі згубної дії етанолу. В результаті такої взаємодії, що підвищує проникність мембран, в останніх відбуваються конформаційні зміни, які супроводжуються порушенням роботи мембранних насосів (K^+-Na^+- і Ca^{2+}- АТФаз) та інших мембранних ферментних систем.

У зв'язку з підвищеною спорідненістю етанолу до ліпідів при отруєнні етиловим спиртом страждають перш за все органи, які на нього багаті. При введенні етанолу в кровообіг, якщо його концентрацію прийняти за одиницю, в печінці вона буде дорівнювати 1,5; а в головному мозку — 1,7.

Реакція центральної нервової системи на етанол при його неодноразовому вживанні у здорових людей залежить від дози та індивідуальної чутливості до етанолу, яка пов'язана з активністю алкогольдегідрогенази та ацетальдегіддегідрогенази: якщо концетрація етанолу в крові менш ніж 0,3 г/л, то не виявляється будь-яких відхилень із боку ЦНС; концентрація етанолу від 0,3 до 3,0 г/л викликає різний за виразністю ефект сп'яніння, для якого характерний симптомокомплекс, пов'язаний з ослабленням центрального гальмування і розвитком ейфорії.

В основі ейфорії лежать біохімічні зміни, зумовлені підвищеною концентрацією ацетальдегіду. Ослаблення центрального гальмування пов'язано з порушеннями, які починаються в роботі мембранної K^+-, Na^+-АТФази у гальмівних нейронах ЦНС. Окрім того, при таких концентраціях етанолу в крові починає підвищуватися проникність гематоенцефалічного бар'єру, збільшується виділення ацетилхоліну, зменшується виділення адреномедіаторів.

Саме активізацією парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи пояснюється збільшення блювотного рефлексу, що спо-

стерігається при сп'янінні, а також слиновиділення, посилення перистальтики, ослаблення гладком'язових сфінктерів шлунково-кишкового тракту і сечостатевої системи.

З часом при постійному вживанні алкоголю знижується активність окиснення глюкози, утилізація АТФ, синтез білків і ліпідів нейроглії, що стає причиною органічних дегенеративних змін у ЦНС при хронічному алкоголізмі.

Концентрація етанолу в крові від 3,0 до 6,0 г/л викликає гостре отруєння незалежно від індивідуальної переносимості етилового спирту. Настає глибоке пригнічення ЦНС, що клінічно позначається на ступорозному стані, який змінюється втратою свідомості. В ЦНС відзначається ряд біохімічних змін: пригнічення тканинного дихання, зниження активності окиснення глюкози та утилізації АТФ, різке підвищення проникності гематоенцефалічного бар'єра, що ще більше посилює виділення ацетилхоліну, який призводить до зниження АТ, різкої брадикардії, відбувається виділення гамма-амі-номасляної кислоти (ГАМК) в синопсах тормозних нейронів, значно падає активність K^+-Na^+- і Ca^{2+}-АТФази. Концентрація етанолу понад 6,0 г/л не сумісна з життям. Смерть настає внаслідок викликаних етанолом в ЦНС біохімічних зрушень, що пригнічують ферменти, які відповідають за дихання тканин і фосфорилування. Відзначаються також зміни, які описані вище, але їхня наявність у даному випадку більш значна, що може стати причиною смерті (глибоке порушення роботи життєво важливих органів унаслідок практично повного припинення їх регуляції з боку ЦНС).

Патофізіологічна характеристика хронічного алкоголізму. Постійне вживання етанолу, яке створює його концентрацію в крові 0,3–3,0 г/л, може призвести до розвитку хронічного алкоголізму. У ряду подій від першого знайомства людини з спиртними напоями можна виділити три рівні:

— помірне (епізодичне) вживання алкоголю;

— зловживання спиртними напоями без ознак залежності від них;

— хронічний алкоголізм, у прояві якого виділяють три стадії.

Перші два рівні, на думку наркологів, не є хворобою. Перехід від епізодичного вживання до зловживання алкоголем може призвести до тяжких соціальних наслідків. Довге зловживання алкоголем в 5–10 випадках призводить до захворювання — хронічного алкоголізму.

Головним симптомом захворювання (на його *першій стадії*) є формування алкогольного стилю життя, при якому провідною смислотворчою потребою стає вживання алкоголю. Пияцтво стає головною мотивуючою силою, сенсом життя. Коло інтересів різко звужується

(що особливо різко і контрастно проявляється у людей достатньо освічених). Починається професійна деградація. Дуже характерною рисою є неспроможність утримуватись від вживання алкоголю в ситуаціях, які визначають не тільки суспільну і професійну кар'єру або добробут, але й саме життя, а також здоров'я оточуючих. Усе це характеризує психологічну залежність від алкоголю, поява якої і дозволяє поставити діагноз першої стадії хронічного алкоголізму. В цій стадії абстинентного синдрому ще не спостерігається, хоч з'являються перші вегетосудинні реакції, субдепресивний настрій, котрі, однак, ще купіруються неспецифічними засобами (міцний чай, холодний душ та ін.).

Для *другої стадії* характерне висунення на перший план біологічних механізмів захворювання. Приходить кінцева деградація і деформація особистості алкоголіка, тяга до алкоголю в цій стадії носить не тільки нав'язливий, але й імпульсивний характер, що виражає виникнення фізичної залежності, та проявляється появою абстинентного синдрому — наявності соматовегетативних і психічних порушень у період протверезіння, які знімаються тільки вживанням нової дози алкоголю (похміллям).

У *третій стадії* хронічного алкоголізму залежність від алкоголю приймає вітальні риси, потреба в спиртному стає в один ряд із потребою в їжі, сні. Нормальна життєдіяльність без алкоголю стає майже неможливою, при стані сп'яніння відсутні підвищений настрій і стимулюючий ефект. Інтоксикація лише стабілізує психосоматичні функції. Абстинентний синдром супроводжується найбільш вираженими соматовегетативними і неврологічними розладами. Хворий повинен похмелитися, «щоб не вмерти».

З патофізіологічної точки зору, розвиток феномена психічної залежності від алкоголю (друга стадія алкоголізму) пов'язаний з порушенням біохімічних процесів в ЦНС, які індукуються надлишковими концентраціями ацетальдегіду, рівень якого короткочасно підвищується в крові після кожного прийому екзогенного етанолу. Ацетальдегід у 30 разів токсичніший за етанол (його мінімальна смертельна доза у 30 разів нижча, ніж для етанолу). Однак у нормі при прийомі навіть дуже високих доз етанолу концентрація ацетальдегіду в крові підвищується ненабагато і на короткий час, тому що він дуже активно окиснюється до оцтової кислоти, яка метаболізується до кінцевих продуктів — H_2O і CO_2. В нормі активність ацетальдегіддегідрогенази прямо пропорційна кількості субстрату, що окиснюється, бо при збільшенні концентрації ацетальдегіду автоматично підвищується активність ацетальдегідрогенази, внаслідок чого ацетальдегід, що утворився, не встигає спричинити будь-який патологічний ефект.

Однак ацетальдегід не є менш активною у хімічному відношенні речовиною, ніж етанол. Особливо цікавою є його здібність легко реагувати з аміно-групами амінів взагалі та біогенних амінів зокрема. В останньому випадку можливе утворення тетрагідроізохінових похідних, які належать до групи ендогенних морфіноподібних речовин (ендофінів), що може відбуваютися двома шляхами:

— ацетальдегід може вступати прямо в реакцію з дофаміном (реакція Пікте — Спенглера) з утворенням сальсолінолу;

— під впливом ацетальдегіду може утворюватися тетрагідропапаверолін.

В нормі з дофаміну спочатку утворюється 3, 4-діоксифенілацетальдегід і потім 3, 4-діоксифенілоцтова кислота. Останнє перетворення проходить при активній участі ацетилдегідрогенази; у зв'язку з тим, що цей фермент не є високоспецифічним, він окиснює всі альдегіди, тому числі й ацетальдегід. При збільшенні концентрації ацетальдегіду після прийому екзогенного етанолу частина ацетилдегідрогенази вивільняється для окиснення його збільшених кількостей, надлишком чого є автоматичне збільшення концентрації недоокисненого 3,4-діоксифенілацетальдегіду, молекули якого здатні вступати в реакцію з дофаміном і утворювати тетрагідропапаверолін.

Сальсолінол і тетрагідропапаверолін мають морфіноподібну активність та є, крім того, субстратом для інших, ще більш активних морфіноподібних сполучень. Ці речовини діють на опіатні рецептори гіпоталамічного «центру задоволення», індукують ейфорію при прийомі алкоголю і формують патологічну пристрасть до нього. Виникає «хибне коло»: прийом алкоголю — поява підвищених концентрацій ацетальдегіду — утворення сальсоліному і тетрагідропапаверолін — стимуляція гіпоталамічного «центру задоволення» — потяг до нових прийомів алкоголю.

Описане «хибне коло» відображає сутність механізму формування патологічної пристрасті до алкоголю. В нормі у процесі обміну ендогенного етанолу сальсолінол і тетрагідропапаверолін практично не утворюються, або утворюються у мінімальних кількостях, не порушуючи нормальної роботи ЦНС. При прийомі екзогенного етанолу навіть короткочасне збільшення концентрації ацетальдегіду (до моменту його повного окиснення ацетилдегідрогеназою) достатньо для індукції утворення сальсолінолу і тетрагідропапавероліну. Якщо в процесі прогресування хронічного алкоголізму активність ацетилдегідрогенази починає падати раніше і швидше, ніж алкогольдегідрогенази, то концентрація альдегіду після кожного прийому алкоголю зростає більшою мірою і довше утримується в крові.

З цього випливає, що патологічна пристрасть до алкоголю з розвитком хвороби прогресує. Психологічна поява її, однак, відходить на другий план, тому що провідним фактором на другій і тим більше на третій стадії алкоголізму стає фізична залежність від етанолу. Хворий на цих стадіях п'є вже не для того, щоб отримати задоволення, а щоб запобігти погіршенню стану, пов'язаному з абстинентним синдромом. Розвиток фізичної залежності від етанолу, яка починає проявлятися з другої стадії хронічного алкоголізму, зумовлений прогресуванням двох тісно пов'язаних процесів: підвищення толерантності до етанолу і розвитком абстинентного синдрому.

Підвищення толерантності до етанолу. Сутність цього процесу полягає у виробленні пристосовувальних реакцій організму на повторний прийом алкоголю. Процеси в ЦНС, що розвиваються при цьому, прямо протилежні тим, що викликаються етанолом:

— підвищується синтез адреномедіаторів;

— зменшується чутливість холінорецепторів;

— падає активність синтезу ГАМК;

— зростає синтез нових молекул K^+-Na^+- та Ca^{2+}-АТФаз.

Перелічені аварійні заходи дозволяють організму якоюсь мірою пристосовуватись до періодично виникаючого підвищення рівня етанолу. Але при повній відміні вживання етилового спирту ці ж процеси стають для організму негативними, бо індукують розвиток абстинентного синдрому.

Абстинентний синдром. Механізм абстинентного синдрому полягає в тому, що біохімічні процеси, які перебудувалися під час розвитку підвищеної толерантності до етанолу, продовжуються, тоді як протилежні їм ефекти підвищення концентрації етанолу зникають при відміні вживання етанолу.

В результаті відбувається дуже швидке порушення роботи вегетативної нервової системи, що проявляється в різкій активації її симпатичного відділу при одночасному ослабленні холінергічних ефектів.

У ЦНС, окрім того, ослаблюється центральне гальмування, активізується робота K^+-, Na^+- та Ca^{2+}-АТФаз. Клінічно це проявляється розвитком тахікардії, гіпертензії, ангіоспазмів, що викликає сильні головні болі, болі в серці; при різкому збудженні виявляється агресивність та суб'єктивне почуття неспокою. Різке підвищення артеріального тиску може ускладнитися розвитком геморагічного інсульту, спазмом судин головного мозку (ішемічний інсульт), спазмами судин серця (інфарктами). Ці порушення можуть бути купірувані лише черговим прийомом алкоголю.

Індукція фізичної залежності від алкоголю також пов'язана зі створенням тепер уже іншого «хибного кола»: підвищення толерантності до етанолу — виникнення та посилення абстинентного синдрому.

Залежність частоти неврологічних симптомів від ступеня сп'яніння:

— легкі зміни артикуляції (I ст. — 24 %, II ст. — 0 %);

— дизартрія (I ст. — 0 %, II ст. — 100 %);

— ослаблення конвергенції (I ст. — 28 %, II ст. — 96 %);

— ослаблення реакції зіниць на світло (I ст. — 66 %, II ст. — 100 %);

— недоведення очних яблук іззовні (I ст. — 26 %, II ст. — 100 %);

— горизонтальний ністагм (I ст. — 20 %, II ст. — 82 %);

— вертикальний ністагм (I ст. — 30 %, II ст. — 80 %);

— відсутність ахілових рефлексів (I ст. — 25 %, II ст. — 90 %);

— похитування при ходьбі (I ст. — 16%, II ст. — 86%);

— похитування з тенденцією до падіння в позі Ромберга (I ст. — 14 %, II ст. — 100 %);

— промахування при пальце-носовій пробі (I ст. — 10 %, II ст. — 61 %).

Принципи патогенетичної тенденції гострого і хронічного отруєння етанолом. При гострому отруєнні етанолом (концентрація в крові більш ніж 3 г/л) проводиться загальна дезінтоксикаційна терапія, що застосовується при багатьох інших отруєннях. Сутність її полягає в активізації виведення токсичної речовини і проведенні симптоматичного лікування. Для активізації виведення етанолу внутрішньовенно вводять велику кількість рідини (ізотонічний розчин натрію хлориду, неогемодез, поліглюкін та ін.) при одночасному форсуванні діурезу (введенні лазиксу, фуросеміду); при атонії сечового міхура здійснюють його катетеризацію. Обов'язково промивають шлунок. Проводять інтенсивну симптоматичну терапію, при падінні артеріального тиску призначають адреноміметики, холінолітики, великі дози глюкокортикоїдів. Для покращення газообміну використовують дихальні суміші з підвищеним вмістом кисню, при погіршенні дихання призначають анальгетики (лобелін, коразол, цититон та ін.) і при необхідності переводять хворого на штучне дихання. Для зменшення центрального гальмування використовують бемегрид, кофеїн, для стимулювання серцевої діяльності — кордіамін, камфору.

Лікування хронічного алкоголізму одночасно має на меті пригнічення патологічної пристрасті до етанолу (психологічна залежність від алкоголю) та усунення абстинентного синдрому (фізична залежність від алкоголю).

Способи пригнічення пристрасті до етанолу

1. Вироблення умовно-рефлекторної реакції відрази на алкоголь. Принцип методу полягає у поєднанні сприйняття смаку і запаху ал-

когольного напою з нудотою та блюванням, що викликається апоморфіном або сполуками з подібними механізмами дії.

2. Підсилення токсичної дії алкоголю. Це можливо досягти за допомогою засобів, що блокують активність ацетилдегідрогенази (антабус, есперальь, темпозил) унаслідок зв'язування Н-груп цього ферменту. На тлі дії таких препаратів приймання екзогенного етанолу призводить до різкого підвищення концентрації ацетальдегіду (набагато більшого рівня, що виникає при звичайному сп'янінні). Це спричиняє чітку токсичну дію на організм (спад артеріального тиску, розлад серцевої діяльності та дихання).

3. Усунення ейфорії, що викликана прийомом етанолу. Для цього використовують метронідозол. Механізм дії цього препарату чітко не встановлено.

4. Підсилення вольових поривань, спрямованих на припинення вживання спиртних напоїв, що досягається за допомогою різних методів: гіпнотичного навіювання — «кодування», голкорефлексотерапії та ін.

Усунення абстинентного синдрому. Використовують терапевтичні засоби, які імітують дію екзогенного введення етанолу, що дозволяє відмовитися від його вживання для пригнічення абстинентного синдрому.

При лікуванні хронічного алкоголізму широко застосовують зміцнювальні засоби та вітамінотерапію, тому що це захворювання часто супроводжується розвитком аліментарної (харчової) дистрофії та авітамінозів.

2.3.2. Патофізіологічна характеристика наркоманій і токсикоманій

Найбільш поширені наркоманії і токсикоманії:

— наркоманія похідними опію та морфіну, коноплі (маріхуани), кокаїну, лізергінової кислоти; амфетамінами, фенциклідином, ноксироном;

— токсикоманії засобами, що пригнічують ЦНС (снодійні, транквілізатори, антагоністи гістаміну), засобами, що стимулюють ЦНС, антипаркінсонічними засобами (центральні холінолітики), легкими розчинами, засобами для інгаляційного наркозу, алкоголем.

Наркоманія морфінного типу. Її викликає опій, його препарати (пантапон, омнопон, лауданон) та близько 20 його алкалоїдів (морфін, кодеїн, героїн, тебаїн та ін.). До цієї групи належать також синтетичні препарати з морфіноподібною дією (фенадон, промедол). Морфінна наркоманія нерідко розвивається внаслідок помилкової лікарняної тактики — безперервного довгого призначення препаратів опію. Пре-

парати опію викликають сильну психологічну і фізіологічну залежність. Шляхи введення в організм різні. Сам опій курять, приймають усередину, вводять внутрішньовенно.

Діють ці препарати лише 30–40 хв. При тривалому їх уживанні через 12–16 год після останнього надходження речовини в організм виникає абстинентний синдром, що триває (у випадку припинення надходження нових доз наркотику) 5–7 діб.

При цьому основними симптомами є порушення роботи кишково-шлункового тракту (нудота, блювання, пронос), біль у суглобах, озноб, тремор, приступи приливів до голови.

Наркоманія похідними з коноплі. Препарати коноплі мають багато назв: анаша, маріхуана, гашиш, банг, хасус, план, харас, дагга. Їх діючою основою є альдегід-дельта-9-тетрагідроканнабінол. Анашу курять, жують, виготовляють із неї напої. Ефект розвивається через 15–30 хв. Перші спроби часто супроводжуються нудотою, блюванням, гіркотою у роті, що потім зникають. На першій стадії наркотичного сп'яніння спочатку виникає фізичне почуття голоду, спраги, потім — почуття тепла, наростає стан легкості, невагомості, бажання стрибати, танцювати, приймати дивні пози. З'являються приступи насильного сміху (які виникають навіть при найменшій зміні пози, русі співкурців). Увага відволікається, думок багато, вони без черги змінюють одна одну, фраз багато, але вони часто недобудовані, без закінчень. Утрачається контакт з оточуючими — курець не може зрозуміти, чому оточуючі не поділяють його веселого настрою, що викликає агресивність; характерні різкі емоційні коливання — гнів і злість змінюються нестримною веселістю, що доходить до екзальтації. У наркомана виникають фантазії та ілюзії, світ для нього набуває яскравого кольору, звуки здаються голосними.

На другій стадії посилюються ознаки пригнічення ЦНС — згасають фантазії, потік думок стрімко гальмується, потім можуть з'явитися страхи, маревні ідеї переслідування, погіршується настрій, відзначаються вегетативні кризи.

На 2–6-му місяці систематичного вживання анаші з'являється психічна астенія, погіршується пам'ять. Із часом розвивається емоційне затьмарення, апатія, відгородженість від зовнішнього світу, психопатизація особи.

Кокаїнова наркоманія. Кокаїн — це продукт, що виготовляється з листків кокового куща. Він не викликає дієвої фізичної залежності, але індукує при довгому вживанні виражену психічну залежність, бо при його відміні майже завжди виявляється депресія, смакові та нюхові галюцинації. Кокаїн викликає прискорення метаболічних про-

цесів в організмі, індукує ейфорію, суб'єктивно відчувається приплив сил, з'являється впевненість у собі. За поширеністю кокаїнізм займає третє місце після маріхуанової та амфетамінової наркоманій.

Амфетамінова наркоманія. Амфетаміни (фенамін та ін.) є потужними стимуляторами ЦНС та за механізмом дії нагадують кокаїн. Уперше їх стали застосовувати у 30-х роках для стримування апетиту при боротьбі з ожирінням. Вони також мають властивість підвищувати розумову та фізичну активність. Тому на Заході амфетаміни часто вживають учні коледжів, спортсмени для зняття втоми. При довгому їх уживанні виникає психічна залежність, розвиваються психопатичні риси — підозрілість, замкнутість тощо.

Фенциклідинова наркоманія. Фенциклідин став використовуватися наркоманами відносно недавно, вживають його в основному підлітки та молоді люди. Фенциклідин може діяти як депресант, психостимулятор, галюциноген у залежності від дози і шляху його введення. Виникає вестибуло-мозочковий синдром, що характеризується відчуттям невагомості, ністагмом, порушенням м'язової координації. Смерть наркомана може настати внаслідок дорожньо-транспортної пригоди, утоплення та інших травм.

Наркоманія препаратами ЛСД. ЛСД — напівсинтетичне похідне лізергінової кислоти. Починає діяти за 10–15 хв після прийому і нагадує легке алкогольне отруєння. Для ЛСД характерне індукування яскравих зорових галюцинацій.

Токсикоманія засобами, що пригнічують ЦНС. Найчастіше із снодійних засобів токсикомани використовують похідні барбітурової кислоти (барбаміл, фенобарбітал); із седативних засобів і транквілізаторів — седуксен та еленіум, тріоксазин, метакванол; із протигістамінних засобів — димедрол, піпольфен, супрастин. Великі дози цих препаратів викликають ейфорійний ефект, подібний до алкогольного. Зазвичай цей вид токсикоманії виникає при неправильному, безконтрольному їх використанні для боротьби з безсонням та неврозами. При тривалому вживанні виникає психічна залежність, а при відміні розвивається тяжкий абстинентний синдром (при барбітуратній токсикоманії тривалістю 10–15 діб).

Токсикоманія стимуляторами ЦНС. Для стимуляції ЦНС токсикомани використовують такі психостимулятори, як сиднокарб, сиднофен, ацефан, анальгетики (анальгін), а також алкалоїди типу кофеїну (чефір). При довгому вживанні цих речовин розвивається психічна залежність, що виявляється депресією при відміні препарату. З часом настає психопатизація особи.

Токсикоманія антипаркінсонічними речовинами (центральними холінолітиками). З цих препаратів зазвичай використовують циклодол, тропацин, норакін, ріпінол у 2–3-кратних терапевтичних дозах.

В їх дії розрізняють чотири рівні: ейфорійний, звуженої свідомості, галюцинаторний, фаза виходу.

Галюцинації, що індукуються цими препаратами, на відміну від ЛСД, носять гострий чуттєвий характер. При довгому вживанні препаратів виникає психічна та фізична залежність; зростає толерантність — токсикомани приймають до 30–40 таблеток на добу для отримання попередніх ефектів (терапевтична доза цих препаратів складає не більше 1–2 таблеток на добу). Абстинентний синдром перебігає тяжко (тривалість його складає 7–12 діб).

Токсикоманія леткими розчинниками та речовинами для інгаляційного наркозу. Цей вид токсикоманії виник недавно, але вже набув достатньої поширеності. До речовин цієї групи належать бензин, ацетон, нітролаки, толуол, ефір, фторотан, хлоретил та ін. Усі вони — депресанти ЦНС, що викликають у малих дозах інтоксикацію, подібну до алкогольної, але менш тривалу. Час дії — 5–45 хв. Довге вживання призводить до психічної залежності. Ремісії в результаті лікування недовготривалі; підлітки після лікування часто повертаються до вживання цих речовин.

Патогенетичні механізми наркоманій і токсикоманій. В організмі людини виявлені ендогенні морфіноподібні речовини, що виконують роль антистресорів, анальгетиків та ейфоригенів. До них належать мет- і лейенкефаліни та ендофіни. На сьогодні виявлено ще декілька ендогенних морфіноподібних сполук, властивості яких вивчаються. Ще одна загальна назва цих речовин — ендогенні адаптогени — підкреслює, що їх призначення полягає у забезпеченні адаптації ЦНС до різних шкідливих впливів (стресів) і в збільшенні продуктивності її роботи (зняття стресів, неприємних емоцій).

Теоретично можна припустити, що в організмі деяких людей може виникнути дефіцит ендогенних адаптогенів, зумовлений індивідуальними генетичними особливостями, наслідком чого може бути ослаблення синтезу цих сполук; частими та довгими емоційними навантаженнями, що призводять до перевитрати ендогенних адаптогенів.

Таким чином, вживання наркотичних речовин можна розцінювати як несвідому спробу штучного поповнення ендогенних адаптогенів сполуками, що можуть імітувати їх дію.

На прикладі хронічного алкоголізму було показано, що утворені після приймання екзогенного етанолу сальсонол та тетрагідропапаверолін спроможні стимулювати опіатні рецептори гіпоталамічного «центру задоволення» і формувати тим самим психічну залежність від

алкоголю. Те саме можна сказати і про похідні опію та морфіну. Ця гіпотеза добре пояснює ефекти морфіноподібних сполук та алкоголю, але не інших наркотичних і токсичних речовин.

Існує думка про те, що наркотичні і токсичні речовини, взаємодіючи з ліпопротеїдними компонентами клітинних мембран, викликають їх конфірмаційні зміни, що порушують нормальне функціонування нейронів унаслідок порушення мембранних систем. Взаємодіючи в дозах, що не викликають тяжких уражень нейронів, ці речовини порушують, перш за все, найскладніші нервові процеси, що проходять із одночасною і взаємопов'язаною участю багатьох клітин. До таких процесів належать: активне коркове гальмування, тонка регуляція роботи окремих коркових зон і підкоркових центрів. При такого роду порушеннях можливе розгальмування «центрів задоволення» (індукція ейфорії), незбалансованість роботи чутливих центрів (індукція галюцинацій).

При більш високих концентраціях наркотичні і токсичні речовини пригнічують коркову активність у цілому, що клінічно проявляється станом приголомшення. Врешті, ще більш висока концентрація цих сполук пригнічує роботу життєво важливих центрів (дихального і судинорухового), що нерідко є причиною смерті при передозуванні наркотиків і токсичних речовин.

Подана теорія добре пояснює ефекти барбітуратів, летких розчинників бензину, ацетону, нітролаків, речовин для інгаляційного наркозу, а також етанолу (враховуючи його ліпотропність).

Патогенез наркотизму складний, його потрібно розглядати за видами окремих наркоманій і токсикоманій, а також за стадіями захворювань. Безсумнівним є факт розвитку змін у ЦНС із наступними змінами в ендокринній та інших системах організму внаслідок порушень їх центральної регуляції. В свою чергу ці процеси посилюють тяжкість патологічних змін у ЦНС, породжують фізичну залежність від наркотиків. За період вживання наркотиків наркомани проходять через фазу звикання до наркотику власне до наркотичного синдрому. Звикання йде від психічної залежності до фізичної. Спочатку, в залежності від типу вищої нервової діяльності, виду наркотику, дози і шляху його надходження в організм, а також можливої психологічної настанови, наркотик викликає тяжкий ефект — ейфорійний, анальгетичний, антистресовий і т. д. Формується надання переваги наркотику, його починають уживати регулярно. Організм автоматично відповідає підвищенням толерантності до даної речовини (в результаті активації матаболізуючих систем), зниженням чутливості рецепторів

до цих речовин, синтезом медіаторів, що виявляють конкурентний або функціональний антагонізм до них.

В результаті, наркоман змушений збільшувати дозу наркотику. Наприклад, наркотичні медичні препарати починають приймати в 2–10-кратних дозах, що за принципом «хибного кола» знову призводить до зростання толерантності до них. Різке зростання толерантності до наркотику і стає основною причиною фізичної залежності від нього, тому що саме вона породжує клінічний прояв абстинентного синдрому при порушенні регулярного прийому наркотику.

Врешті-решт настає виснажування всіх захисних систем, відбуваються зміни в психічній сфері (невротизація і психопатизація), з'являються ознаки органічного ураження ЦНС.

Принципи терапії наркоманій. Лікування наркоманій передбачає обов'язкову госпіталізацію. Перший етап — боротьба з абстинентним синдромом, коли необхідно купірувати симптоми фізичної залежності. Для лікування використовують ті ж речовини, що і при подавленні абстинентного синдрому в процесі лікування хронічного алкоголізму. Важливе значення має нормалізація сну. На другому етапі проводиться боротьба з психічною залежністю від наркотиків, при цьому важливого значення набуває психотерапія, гіпноз, вироблення негативних умовних рефлексів на наркотик, а також працетерапія. На третьому етапі (уже не в стаціонарі) виконується підтримуюча терапія, яка в основному зводиться до психотерапії та активного спостереження за хворим.

Базисні поняття (визначення)

Галюцинація — обман відчуттів.

Дегенерація — переродження, виродження.

Кумуляція — посилення дій лікарських речовин після тривалого призначення їх малих доз.

Психопатизація — розвиток дисгармонії емоційно-вольових властивостей особистості внаслідок хвороби.

Ейфорія — підвищений радісний блаженний настрій (у алкоголіків, наркоманів, токсикоманів, при гірській хворобі та ін.).

Прострація — повний занепад сил (із байдужим ставленням до оточуючих).

Толерантність — стійкість організму до дії патогенних факторів і подразників.

Глава 3

РОЛЬ СПАДКОВОСТІ В ПАТОЛОГІЧНІЙ ФІЗІОЛОГІЇ

Підтримання сталості внутрішнього середовища організму (гомеостазу) визначає не тільки постійність його фізіологічних констант. Гомеостаз включає в себе процеси адаптації та координації фізіологічних процесів, що забезпечують єдність організму як у нормі, так і при патології. Хвороба за своєю біологічною сутністю також являє собою проблему порушення механізмів гомеостазу і шляхів його відновлення. Здатність зберігати сталість внутрішнього середовища при коливанні зовнішніх умов закладена в генетичній конституції людини.

Отже, матеріальну основу гомеостазу складає генетична конституція організму, надійність її функціонування. Генетична конституція — це сукупність спадкових факторів (генів) організму, або генотип. Основу надійності генотипу складає, насамперед, дублювання його структурних елементів. Існування всіх генетичних локусів у подвійній кількості також підвищує надійність генотипу.

Диплоїдність перешкоджає прояву дії шкідливих генів (наприклад, при рецесивних ознаках). Домінування нормальних алелей над алелями, що змінені у несприятливий бік, — важливий механізм надійності функціонування частково «пошкодженого» генотипу. Однак дублюванням генетичних елементів не вичерпується стабільність генотипу.

Еволюція забезпечила генетичний апарат (і перш за все ДНК) різноманітною системою механізмів її репарації, тобто виправлення пошкоджень генетичного матеріалу. Наприклад, при ексцизійній репарації відбувається ферментативне відщеплення пошкоджених ділянок і ферментативне ж забудовування проломів нормальними нуклеотидними послідовностями. Крім того, основою надійності генотипу є рекомбінація між сестринськими молекулами ДНК і деякі інші.

Стабільність генетичного апарату і визначений нею консерватизм спадковості — лише один бік останньої, а іншим її боком, також невід'ємним, є спадкова мінливість. Тільки у сукупності консерватизм і мінливість забезпечили і виникнення життя на Землі, й її нескінченну біологічну еволюцію.

Спадкова мінливість організму забезпечує необхідну йому пристосовність до умов існування як у межах одного індивіда, так і в межах існування біологічного виду, представником якого є цей організм. Якщо з цих позицій сприймати «здоров'я» як стан рівноваги клітинних фізіологічних функцій, забезпечених генним контролем і дією зовнішнього середовища, то хворобу можна представити як зсув цієї рівноваги. Можливі два варіанти зміщення цієї рівноваги. У нормального індивіда через збалансованість внутрішнього середовища організму і факторів зовнішнього середовища здоров'я як стан рівноваги підтримується дією факторів середовища. У спадково обтяженого індивіда внаслідок зміни генного контролю внутрішнього середовища при дії тих самих факторів зовнішнього середовища може мати місце порушення гомеостазу, що в результаті призводить до розвитку хвороби; гомеостаз у таких осіб підтримується тільки під впливом незначних факторів. Порушення ж гомеостазу у нормальних індивідів виникає тільки при безлічі дій негативних факторів іззовні. Прикладом можуть бути інфекційні хвороби.

3.1. Причини спадкової патології

Спадковий, або генетичний, апарат являє собою набір хромосом, що складається з багатьох генів, який після запліднення повністю переходить до нащадків. Головними функціями спадкового апарату, як відомо, є зберігання спадкової інформації в процесі розмноження, відновленні функцій генів при їх пошкодженні. Основу спадкової патології складає мінливість. Причиною неспадкової модифікаційної мінливості є дія факторів зовнішнього середовища (фізичні — іонізуюче та ультрафіолетове випромінювання; хімічні — цитостатичні препарати, особливо інгібітори синтезу ДНК: меркаптопурин, теобромін, теофілін; алкілуючі сполуки; азотистий парний фенол, формальдегід; аналоги пуринових та піримідинових основ, деякі антибіотики, вільні радикали, антиметаболіти, біологічні віруси). Всі фактори, що викликають мутації, мають одну загальну назву — **«мутагени»**.

Спадкова мінливість поділяється на два основні види — комбінативну (рекомбінаційну) і мутаційну.

Під ***комбінативною*** мінливістю розуміють виникнення нових поєднань незмінних генів (ані якісно, ані кількісно) внаслідок перегрупування в мейозі та випадкової зустрічі гамет при заплідненні. Через те, що прояв генів залежить від їх взаємодій у складі генотипу, рекомбінативна мінливість має дуже велике значення у загальній спадковій мінливості. Так, генетичною рекомбінацією зумовлений у більшості випадків розвиток рецесивно-спадкових хвороб.

Мутаційна мінливість зумовлює виникнення мутацій, тобто кількісних або якісних змін організму, що передаються в процесі реплікації геному від клітини до клітини, від покоління до покоління. За характером змін генотипу, згідно з трьома рівнями організації генетичного матеріалу (гени — хромосоми — геном), розрізняють мутації генні, хромосомні та геномні.

Генні мутації зумовлені змінами хімічної будови гена і конкретно змінами специфічної послідовності пуринових та піримідинових основ ділянки ДНК. Це можуть бути заміни окремих нуклеотидів у ланцюгу ДНК на інші, випадання або вставка окремих нуклеотидів або їх груп. За своїм фенотипічним виявленням генні мутації можуть помітно розрізнятися. Якщо мутація торкається відрізків ДНК, що кодують другорядні ділянки поліпептиду (наприклад, ділянки, що не входять до активного центру ферменту), то мутаційний продукт виявити складно, і він не буде серйозно впливати на відповідну функцію і життєдіяльність організму. Навпаки, мутації, що перекручують структуру принципово важливих ділянок поліпептидів, можуть викликати серйозні розлади функцій, порушення розвитку і навіть призводять до смерті. Це так звані летальні мутації. Часто такі мутації виявляються ще при внутрішньоутробному розвитку дитини і можуть бути причиною спонтанних абортів, мертвонароджень.

Хромосомні мутації — зміни загальної кількості хромосом або їх структурна перебудова: делеція (випадання ділянки хромосоми), дуплікація (подвійний набір хромосом), інверсія (обертання на 180°), транслокація (обмін сегментами між хромосомами).

Геномні мутації (поліплодії, анеуплодії) — зміни кількості хромосом в наборі, що не супроводжуються змінами їх структури. Анеуплодії — найпоширеніший клас геномних мутацій, що зумовлюють основні форми хромосомних хвороб.

Мутації в зародкових (статевих) клітинах (гаметотичні мутації) призводять до розвитку повністю мутантного організму і передаються від покоління до покоління. Соматичні мутації охоплюють окрему ділянку тіла (в залежності від стадії онтогенезу), в якій виникли ці мутації. Їх можна бачити, наприклад, у вигляді лейкодермічних плям. Соматичні мутації не передаються наступному поколінню через статеві клітини. Мутації можуть бути корисними і шкідливими (смертельні та несмертельні для свого носія), спонтанними та індукованими. Спонтанні мутації виникають від ще недостатньо вивчених причин, ймо-вірно, ендогенного характеру (хімічні речовини, що виникають у ході метаболізму, помилки реплікації й т. ін.). Індуковані мутації є наслідком дії різних факторів екзогенного походження (іонізуюча радіація, дія космічних променів, широке коло хімічних речовин).

3.2. Загальні закономірності патогенезу спадкових захворювань

Згідно з сучасними уявленнями, для виникнення будь-якого спадкового захворювання спочатку повинна відбутися зміна в гені, яка буде передаватися від покоління в покоління. Оскільки зношування гена полягає в порушенні керування синтезом певного ферменту або білка, то мутаційна зміна в гені призводить до якісного і кількісного порушення в білковому продукті, який синтезується, а потім і до змін або порушень розвитку окремих ознак організму, які врешті-решт призводять до розвитку складної клінічної картини захворювання.

Таким чином, розвиток спадкових ознак можна відобразити загальною схемою ген — біохімічна реакція — ознака. З цих позицій сьогодні пояснюють патогенез багатьох спадкових обмінних захворювань, при розшифровці яких досягаються найбільші успіхи (наприклад, алкаптонурія). При алкаптонурії відсутня оксидаза метаболізму гомогентизинової кислоти: вона накопичується в організмі, зв'язується з колагеном, порушує його еластичність. Як результат, розвивається характерна клінічна картина з артритами, ураженням клапанів серця, відкладенням пігменту кольору охри в усіх органах. Велика кількість кислоти виводиться з сечею і надає їй темного кольору при триманні на повітрі.

3.3. Класифікація форм спадкової патології

Класифікація форм спадкової патології базується на чотирьох основних принципах.

Перший принцип класифікації обумовлений внеском причинного фактора. З цих позицій можна відокремити три групи спадкової патології, між якими немає чітких меж.

Першу групу складають власне спадкові хвороби, в яких етіологічну роль відіграє спадковість, роль середовища полягає в модифікації лише проявів захворювання. До цієї групи входять моногенно обумовлені хвороби (фенілкетонурія, гемофілія, ахондроплазія), а також хромосомні хвороби.

Друга група — це теж спадкові хвороби, які зумовлені патологічною мутацією, однак для їх виявлення вже необхідна специфічна дія середовища. Такими є недостатність гемоглобіну S (серпоподібноклітинна анемія) у його гетерозиготних носіїв; виникнення гострої гемолітичної анемії при недостатній кількості глюкозо-6-фосфатдегідрогенази під впливом сульфаніламідів.

Третю групу складає більшість поширених хвороб, особливо хвороб людей зрілого та похилого віку (гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця, виразка шлунка та дванадцятипалої кишки та ін.).

Основним етіологічним фактором в їх виникненні є несприятлива дія середовища, однак реалізація дії фактора залежить від індивідуальної генетично детермінованої схильності організму, у зв'язку з чим хвороби мають назву мультифакторних, або хвороб зі спадковими схильностями. Ці хвороби зі спадковими схильностями неоднакові за роллю спадковості та середовища. Серед них можна виділити хвороби зі слабким, помірним та високим ступенем спадкових схильностей.

Другий принцип класифікації виходить із генетики. За цією класифікацією хвороби поділяються на дві великі групи: генні та хромосомні.

Генні хвороби — це хвороби, що викликані генними мутаціями.

За кількістю задіяних мутацій генів виділяють моногенні та полігенні хвороби. Виділення моногенних хвороб грунтується в наш час на їх сегрегації в поколіннях за законами Менделя. До категорії полігенних хвороб належать, перш за все, хвороби зі спадковими схильностями, схильність є багатогенною.

Хромосомні хвороби — велика група патологічних станів, основні прояви яких складають численні вади розвитку і які відзначаються відхиленнями в утриманні хромосомного матеріалу.

Розподіл спадкових хвороб на ці групи є неформальним. Генні мутації передаються від покоління до покоління без змін, у той час як більшість хромосомних хвороб взагалі не передаються, а структурні перебудови (інверсії, транслокації) передаються з додатковими перекомбінаціями.

Третій принцип класифікації — системно-органний, тобто в залежності від переважного пошкодження тієї чи іншої системи органів. За цим принципом спадкова патологія може бути класифікована відповідно до медичних спеціальностей (спадкові хвороби в офтальмології, оториноларингології, неврології, психіатрії, дерматології, ортопедії, педіатрії, гастроентерології та ін.). Треба відзначити велику умовність системно-органної класифікації, тому що у більшості випадків спадкові хвороби є багатосистемними.

Четвертий принцип класифікації — патогенетичний за первинним біохімічним дефектом, що виявляється при спадкових хворобах. Така класифікація є найбільш оптимальною, тому що ніби поєднує обидва початки — генетичний та фізіологічний (клінічний), однак поки що використовується лише для невеликої кількості спадкових хвороб, при яких первинна біохімічна зміна, що викликана мутацією, виявлена.

3.4. Методи вивчення спадкової патології

Для вивчення спадковості як нормальних, так і патологічних ознак людини медична генетика використовує такі методи.

Клініко-генеалогічний метод. Сутність методу зводиться до виявлення родинних зв'язків та простежування хвороби або ознаки у сім'ї. Генеалогічний метод належить до найбільш універсальних методів генетики людини. Технічно він складається з двох етапів: проведення родинного та генеалогічного аналізу. Складання родинних зв'язків починають від пробанда, яким називають особу, що першою потрапила у поле зору лікаря. Зазвичай родовід складають за однією або кількома ознаками.

Метою генеалогічного аналізу є встановлення спадкового характеру ознаки та типу спадкування. Наприклад, родовід родини Романових дозволив простежити, звідки в царській родині з'явилася гемофілія, на яку хворів спадкоємець Миколи II Олексій: початок їй поклала англійська королева Вікторія. Гемофільний ген виник у неї, напевно, в результаті мутації. Через те, що королева була гетерозиготною, вона була цілком здорова і прожила до похилого віку. Однак у неї був син-гемофілітик та дві доньки — носії цього гена. Видавши дочок заміж, Вікторія «ощасливила» дві царські родини — Росії та Іспанії. Жінка Миколи II була онукою Вікторії. Вона і передала гемофілію спадкоємцю престолу.

В результаті аналізу можна з'ясувати, є ознака домінантною чи рецесивною; чи зчеплена вона зі статтю; чи є різниця успадкування ознаки жінками та чоловіками та ін.

Об'єктивне встановлення типу успадкування того чи іншого захворювання можливе лише за умови масового обстеження сім'ї. І в цьому відношенні генеалогічний метод надає неоціненну допомогу.

Близнюковий метод дозволяє судити про відносну роль спадковості й середовища в мінливості різних ознак організму. Метод базується на порівнянні ознак, що зустрічаються у різних груп близнюків. При цьому проводять порівняння монозиготних близнюків із дизиготними, партнерів монозиготних пар між собою, беруть результати аналізу близнюкової виборки і загальної популяції.

Монозиготними (однояйцевими, ідентичними) близнюками називають індивідів, що виросли з однієї зиготи, яка поділилася на ранніх стадіях дроблення на дві частини. Дизиготні (двояйцеві, неідентичні) близнюки виникають унаслідок запліднення двох одночасно дозрілих яйцеклітин. Будь-яка якісна ознака може зустрітися або у обох близнюків даної пари, або у одного з них.

В першому випадку пара зветься конкордантною, в другому — дискордантною. Ступінь конкордантності за спадково обумовленими ознаками буде вищою у ідентичних близнюків. Порівняння ступеня конкордантності у двох груп близнюків дозволяє робити висновки про відносний характер спадковості й середовища в конкретній формі патології.

Популяційно-статистичний метод полягає в дослідженні ознак у великих групах, що розрізняються за спадковими характеристиками (раси, національності, етнічні групи та ін.) або за умовами життя. Популяційно-статистичний метод дозволяє вивчити значення спадкових хвороб, роль спадкового середовища у розвитку хвороб зі спадковими схильностями, причини різної частоти спадкових хвороб у географічних зонах та різних популяціях.

Цитогенетичні методи мають вагоме значення у вивченні спадкової патології. До них належать: аналіз каріотипу (виконується при знаходженні у пробанда в ході клінічного обстеження ознак будь-яких хромосомних хвороб, у дітей з багатьма вродженими вадами незрозумілої етіології, у подружжя при багаторазових спонтанних абортах, у мертвонароджених, при визначенні прогнозу здоров'я потомства, у випадках, коли в роду є люди з хромосомними хворобами), аналіз статевого хроматину тільця Бера (застосовується при виявленні у пробанда ознак будь-яких хромосомних хвороб у ході клінічного обстеження, у жінок з порушенням репродуктивної (дітородної) функції незрозумізого генезу та ін.).

Поряд з переліченими суто генетичними методами, в залежності від встановленого завдання, при вивченні спадкової патології все більшого поширення набувають різні практичні методи дослідження, що дозволяють осягнути сутність патогенезу хвороби. До них належать біохімічні, імунологічні, цитологічні методи, метод вивчення рельєфних вузлів на шкірі, а також експериментальне моделювання спадкових хвороб.

Біохімічні методи застосовують в основному в тих випадках, коли мають підозру на спадкові хвороби обміну речовин, на ті форми спадкових хвороб, при яких визначені вади первинного генного продукту або патогенетична ділянка розвитку захворювання.

Імунологічні методи реальні для діагностики поки що невеликої групи спадкових хвороб (глікогенози, гемоглобінопатії, іхтіоз та ін.), хоча можливості їх достатньо великі. Клітини хворих можна вивчати безпосередньо або після культування цитохімічними, імунофлуоресцентними, електронно-мікроскопічними методами.

Метод вивчення рельєфних вузлів на шкірі, що утворюються капілярними лініями та гребінцями, або дерматогліфіка (дерма — шкіра, гліфе — гравірувати), базується на індивідуальному характері капілярного рисунка, який знаходиться під генетичним контролем.

Експериментальне моделювання спадкових хвороб базується на штучному розмноженні мутаційних ліній тварин, що мають ті чи інші спадкові дефекти, аналогічні таким вадам у людини (ахондроплазія у кроликів, гідроцефалія та дефекти губи у мишей, гемофілія у собак).

3.5. Характеристика спадкових хвороб

Розрізняють хвороби: генні, хромосомні, зі спадковими схильностями.

Для спадкових хвороб характерний клінічний поліморфізм. Він виявляється в різних строках прояву симптомів або початку захворювання, різному ступені виявлення хворобливих ознак, неоднакових термінах летального кінця. Варіації прояву спадкових хвороб не обмежуються тільки клінічними характеристиками. Вони виявляються також у коливаннях біохімічних та інших показників, які входять до загального поняття фенотипу. Так, захворювання з недосконалим остеогенезом характеризується ламкістю кісток, прогресуючим отосклерозом та блакитними склерами, але ці три головні ознаки зустрічаються лише у 44 % носіїв гена, ламкість кісток — у 63 %, глухота — у 60 %.

Таким чином, у різних хворих основні патологічні симптоми комбінуються по-різному. Значно може коливатися і час прояву хвороби. Так, середній вік початку прояву захворювання на хорею Гетінгтона — 40–45 років, але у деяких хворих вона з'являється уже в перші роки життя, а інколи й після 60 років.

3.5.1. Генні хвороби (молекулярно-генетичні)

Оскільки генна мутація в порівнянні з хромосомною займає порівняно невелику ділянку генетичного матеріалу, то зазвичай супроводжується менш грубими порушеннями. Репродуктивна функція носія при цьому зберігається, і тому такі захворювання частіше передаються в поколіннях, тобто є спадковими в повній мірі.

За домінантним типом успадковуються різні скелетні та інші аномалії, що не перешкоджають розмноженню, не скорочують тривалості життя і тому мало піддаються відбору. Такими аномаліями можуть бути короткопалість, багатопалість, пальці, що викривлені або зрослися, викривлення нігтів, відсутність бокових різців, короткозорість, астигматизм.

За домінантним типом передаються такі тяжкі хвороби, як вроджена катаракта, отосклероз, деякі форми м'язової атрофії, прогресуюча хорея Гетінгтона, ахондроплазія, що характеризується карликовим ростом та непропорційною будовою тіла.

До найбільш небезпечних хвороб цієї групи можна віднести численний поліпоз товстого кишечника (який має тенденцію до переродження в злоякісну пухлину) та нейрофіброматоз (хвороба Реклінгаузена).

Більшість спадкових хвороб передаються за рецесивним типом. Хвороба проявляється тоді, коли діти одержують патологічний ген обох батьків. Самі ж батьки, що є гетерозиготними носіями ознаки, залишаються фенотипічно здоровими. Велике значення для прояву цих

хвороб у спадкоємців має кровна спорідненність батьків, у яких є велика ймовірність володіти однаковим рецесивним патологічним геном. До таких хвороб належать дефекти амінокислотного обміну (фенілкетонурія, альбінізм, алкаптонурія), вроджена глухонімота, мікроцефалія, пігментопатія (дефіцит ферменту та блок на певному етапі метаболізму). Так, підвищена чутливість до алкоголю деколи пов'язана з низькою активністю ферменту алкогольдегідрогенази. Дефекти ферментів лікарського метаболізму призводять до підвищеної чутливості до лікарських препаратів і т. ін.

Відомі такі **типи спадковості:**

— аутосомно-домінантний — фенотипічно патологічний стан — виявляється у гетерозигот;

— аутосомно-рецесивний — фенотипічно патологічний стан — виявляється у гомозиготному стані;

— Х-зчеплене спадкування — генилокалізовані в Х-хромосомі (Х-зчеплений тип спадкування, Х-зчеплений домінантний тип спадкування).

Етіологічним фактором генних хвороб є генні мутації. У людини приблизно 50—100 тис. генів, і кожен ген може мутувати та зумовлювати іншу структуру білка. Отже, кількість спадкових хвороб генної природи може бути дуже великою. Кожна генна мутація зумовлює зміну або відсутність білка. Наприклад, при галактоземії різко знижена активність ферменту галактозо-1-фосфат-уридилтрансферази, внаслідок чого в клітинах накопичується галактозо-1-фосфат. Ця сполука пригнічує ферментативні реакції вуглеводного обміну за участю фосфорильованих проміжних продуктів. Після цього відбувається ураження печінки, мозку, загальне порушення розвитку. Катаракти, характерні для цього захворювання, утворюються через велику концентрацію галактозо-1-фосфату в рідинах організму та утворення галактитолу.

Для багатьох генних хвороб уже ідентифіковано первинний аномальний продукт гена — ключова патогенетична ділянка на біохімічному рівні.

Виходячи з цього, хвороби класифікуються за біохімічним потенціалом, у залежності від того, які білки уражені — структурні, транспортні чи ферментні.

Прикладом захворювання, при якому зміни стосуються структурних білків, може бути синдром Елерса — Данлоса, при якому порушена структура колагену. Синдром характеризується підвищеною еластичністю шкіри, збільшенням рухомості суглобів, підвищеним розтягуванням хорд серцевих клапанів, відшаруванням сітківки, підвивихом кришталика.

Ураження транспортних білків відзначається при лізинуричній непереносимості білка, при якій порушується транспорт діамінокислот (лізину, аргініну, орнітину) в ниркових канальцях.

Найбільш поширеною та достатньо вивченою групою моногенних захворювань є ензимопатії. Озброєння гіпотезою «один ген — один фермент» призвело до розшифровки багатьох з них. Ензимопатії, при яких розшифровано первинний дефект ферменту, поділені на хвороби накопичення ліпідів, глікогену, глікопротеїнів, порушення амінокислотного, вуглеводного, пуринового та піримідинового обмінів, порушення гормоногенезу та ін.

Загальна частота генних хвороб в популяціях в цілому дорівнює 1–2. Частота окремих форм коливається від 1:2000–3000 (муковісцидоз) до 1:100 000 (атаксія — телеангіоектазія). Умовно частоту генної хвороби можна вважати високою, якщо зустрічається один хворий на 10 000 новонароджених, а низькою — 1:40 000. Так, за рівнем спадкових хвороб обміну речовин (фенілкетонурія, тирозинемія, галактоземія та ін.) частота належать до категорії середніх і низьких.

3.5.2. Хромосомні хвороби

Більшість хромосомних аберацій дає нежиттєздатну статеву клітину. Однак, якщо життєздатність її зберігається і вона підлягає заплідненню, плід може загинути на різних стадіях свого розвитку. Разом з тим, якщо хромосомний дисбаланс сумісний з постнатальним існуванням, то звичайно порушено соматичний та психічний розвиток організму. В тих рідких випадках, коли здатність відтворення потомства збережено (3–5 %), нащадки успадковують цю ж патологію.

Хромосомні хвороби можна розподілити на дві великі групи: викликані геномними мутаціями, тобто змінами кількості хромосом (поліплоїдії, анеуплоїдії) при збереженні структури останніх, та хвороби, зумовлені хромосомними мутаціями, тобто змінами структури хромосоми (транслокації, інверсії, делеції). Хромосомна хвороба може виникнути внаслідок мутацій у клітинах ембріона на ранніх стадіях його розвитку (особливо на стадіях дроблення зиготи).

У людини розкриті всі форми геномних та хромосомних мутацій. Повні форми тетра- та поліплоідій виявлені тільки при спонтанних абортах, що свідчить про їх летальний ефект на ранніх стадіях розвитку. Загальна кількість описаних типів хромосомних аномалій у людини тільки гаметичного походження — біля 750, з яких понад 700 — структурні перебудови. До стуктурних перебудов залучаються всі хромосоми.

Багатогранність описаних форм хромосомних аномалій людини — добре встановлений факт. Однак не всі вони можуть розглядатися як самостійні клінічні синдроми.

Сьогодні виділяють такі групи та види хромосомних синдромів, що добре розпізнаються: синдроми моносомій, Х-моносомія або синдром Шерешевського — Тернера, синдроми трисомій 8^+, 9^+, 13^+ (синдром Патау), 18^+ (синдром Едвардса), 21^+ (синдром Дауна), полісомії за статевими хромосомами: XXX (Х-трисомія), XXV (синдром Клайнфельтера). Немовлята, трисомні за хромосомою 13^+, мають характерні аномалії, в тому числі анофтальм (мікрофтальм), вовчу пащу, заячу губу, вроджені вади серця.

Існує велика кількість синдромів, зумовлених діленням (наприклад, синдром «котячого крику»). Ці синдроми мають чітку клінічну картину. Так, характерна форма голови й обличчя у хворих, клінодактилія, м'язова гіпотонія в поєднанні з розхитаністю суглобів є в комплексі у всіх хворих з синдромом Дауна, хоч кожна ознака поодинці може бути відсутня в 20–30 % випадків. Розумова відсталість спостерігається звичайно в ступені імбецільності. Близько половини хворих мають пороки серця та великих судин. При хворобі Дауна змінений стан гуморального та клітинного імунітету, що зумовлює підвищену чутливість хворих до інфекції. У 94 % хворих виявляється каріотип 47 XX/XV/21, тобто проста форма трисомії аутосоми 21. Близько 4–5 % має транслокаційну форму трисомії. Загальною для всіх форм хромосомних хвороб є багатогранність уражень: черепно-мозкові дисгармонії, вроджені вади розвитку внутрішніх та зовнішніх органів, уповільнений ріст та розвиток, відставання у психічному розвитку, порушення функцій нервової та ендокринної системи.

3.5.3. Хвороби зі спадковою схильністю

Хвороби зі спадковими схильностями відрізняються від спадкових хвороб тим, що для свого проявлення потребують дії факторів зовнішнього середовища. Вони являють собою групу, багатогранну за нозологічними формами. За генетичною природою це дві групи хвороб: моногенні та полігенні хвороби зі спадковими схильностями.

Моногенні хвороби зі спадковими схильностями — це схильності, пов'язані зі спадковою мутацією одного гена. Для свого прояву схильність обов'язково потребує обов'язкової дії фактора зовнішнього середовища, що зазвичай ідентифікується і відносно цієї хвороби може розглядатися як специфічний.

Моногенні форми спадкової схильності проявляються при дії різних факторів середовища: забруднення повітря, харчових продуктів, ліків. Відомо, наприклад, що деякі харчові продукти можуть викликати патологічний стан у людей зі спадковою схильністю. Так, у деяких людей після вживання молока або молокопродуктів спостерігається

утворення газів у кишечнику. В популяції європеоїдної раси такі індивіди складають 10–20 %, а у східних народів, негрів та індіанців Америки — 70–100 %. Це пов'язано з аутосомною рецесивною ознакою несприймання лактози. В кишечнику дорослих гомозигот відсутня бета-галактозидаза, тому молочний цукор не засвоюється, а під дією мікрофлори кишечника підлягає бродінню.

Полігенні хвороби зі спадковими схильностями визначаються багатьма генами, кожний з яких є скоріше нормальним, ніж патологічним. Визначення цих генів дуже ускладнене: своє патологічне виявлення вони здійснюють у взаємодії з комплексом факторів зовнішнього середовища.

Не зважаючи на те, що полігенні хвороби зі спадковими схильностями є найбільш поширеною групою (гіпертонічна хвороба, атеросклероз, виразка шлунка, шизофренія, бронхіальна астма, псоріаз та ін.), механізм їх виникнення мало вивчений.

3.6. Важливість спадкових факторів у патології людини

Спадкові хвороби зустрічаються практично у всіх медичних галузях. Це численні хвороби внутрішніх органів, обміну речовин, системи крові, ендокринної системи, печінки, очей, сечостатевої системи, нервові та психічні захворювання й тощо. Наприклад, у дерматології відомо майже 250 спадкових захворювань, в офтальмології та клініці нервових захворювань — до 200.

Дуже суттєвим є поширення спадкових хвороб у популяції людини. Так, лише генні хвороби складають 1,5–2 %. Ще більш вираженою стає картина при аналізі контингенту хворих у клініках, особливо педіатричних. Встановлено, що в дитячих клініках 25–30 % дітей — це хворі зі спадковими патологіями. Зараз із хромосомними хворобами народжуються 0,7 % усіх живонароджених немовлят. Основна частина ембріонів із хромосомними аномаліями гине ще до свого народження, обумовлюючи понад 400 спонтанних абортів і близько 6 % мертвонароджених.

Існують широко розповсюджені хвороби зі спадковими схильностями (атеросклероз, гіпертонічна хвороба, цукровий діабет, шизофренія та ін.). Так, згідно з даними Міжнародної федерації з діабету, в світі нараховуються десятки мільйонів хворих на цукровий діабет.

Принципи лікування і профілактики спадкових хвороб та хвороб зі спадковими схильностями. Визнання ролі факторів зовнішнього середовища в проявах спадкової патології дозволяє розробляти різні підходи до лікування хворих зі спадковими хворобами. Як і при лікуванні будь-якої хвороби, можна виділити три основні підходи до лікування хворих зі спадковими хворобами та спадковими схильностями.

1. *Симптоматичне лікування* — лікарське, хірургічне (видалення або заміна уражених ділянок, наприклад, поліпозу прямої кишки, корекція при незростанні верхньої губи, при вроджених пороках серця).

2. *Патогенетичне лікування* — корекція обміну речовин (призначення дієти з низьким вмістом фенілаланіну при фенілкетонурії запобігає розвитку розумової відсталості); звільнення від продуктів обміну, які є субстратом патологічної реакції (виведення заліза при таласемії, гемосорбція при родинній гіперхолестеринемії); хірургічне шунтування (накладення анастомозу між воротною та нижньою порожнистою веною при глікотеріозі, введення антигемофільного глобуліну при гемофілії, інсуліну при цукровому діабеті) і т. ін.

3. *Етіологічне лікування*. Завдяки успіхам молекулярної біології та генної інженерії, про нього можна говорити як про перспективу: можливим буде включення штучно отриманих генів до геному людини; використання спрямованого хімічного мутагенезу, що дозволить індукувати специфічні мутації в чітко визначеному локусі (одержання зворотних мутацій — від патологічного алеля до нормального); виправлення генетичного дефекту трансформацій у еукаріотів.

Профілактика спадкової патології в цілому, безумовно, є важливим завданням сучасної медицини та організації охорони здоров'я. В загальній формі профілактика повинна бути спрямована на три типи спадкової патології:

а) спадкові хвороби, що заново виникають як результат спонтанної мутації в зародкових клітинах батьків;

б) хвороби, що успадковані від попередніх поколінь;

в) хвороби, що розвиваються внаслідок спадкової схильності та дії шкідливих факторів зовнішнього середовища.

Серйозна проблема профілактики — індукований мутагенез через дію хімічних, фізичних та біологічних факторів середовища, кількість яких постійно збільшується у зв'язку з науково-технічним прогресом. Оскільки індукований мутагенез призводить до підвищення частоти спадкових хвороб, то він, з точки зору профілактичної медицини, повинен бути повністю виключений. На цей час розроблена система генетичних та гігієнічних заходів із виключенням мутагенних факторів.

Найбільш поширеним та ефективним підходом до профілактики спадкових хвороб є медико-генетичне консультування. Сутність його полягає у визначенні прогнозу народження дитини зі спадковою хворобою, у поясненні ймовірності такої патології та консультації родині щодо прийняття рішення про народження дитини.

Треба розрізняти два терміни, що нерідко використовуються як синонім терміну «спадкова хвороба»:

1. Термін «уроджені хвороби», з одного боку, — ширше поняття, ніж «спадкові хвороби», бо вродженими є всі хвороби, з якими дитина з'являється на світ, у тому числі й індуковані шкідливими хворобот-ворними факторами при внутрішньочеревному періоді (вірусні та бактеріальні інфекції, травми, вади розвитку екзогенної природи). З іншого боку, не всі спадкові хвороби є вродженими. Дуже багато хвороб (хорея Гетінгтона, м'язова дистрофія та ін.) з'являються у більш пізньому (деколи дорослому) віці.

2. Термін «родинні хвороби» також не замінює поняття спадкових хвороб, оскільки має більш широке значення, тому що охоплює і спадкові, і неспадкові хвороби, що зустрічаються в декількох членів родини під впливом однакових для них шкідливих факторів зовнішнього середовища.

Хвороба Дауна (рис. 3.1). Вивчення каріотипу показало наявність трисомії за 21-ою парою хромосом. Загальна кількість хромосом — 47, хоч може бути й 46 (це означає, що зайва 21-ша хромосома злилася з однією з великих, наприклад, із 15-ою). При цьому спостерігається розумова відсталість; характерна зовнішність — низький зріст, коротко-палі руки й ноги, монголоїдний розріз очей; аномалії внутрішніх органів, особливо серця. Хвороба Дауна зустрічається досить часто — один випадок на 500–600 родів. Жінки з хворобою Дауна інколи мають дітей. Оскільки це домінантна ознака, 50 % дітей, що народилися від таких матерів, здорові, а 50 % хворіють на ту саму хворобу.

а б в

Рис. 3.1. Діти з синдромом Дауна:
а — європеоїд; б — негр; в — представник азіатської раси.
Спільні ознаки синдрому Дауна більш помітні, ніж расові відмінності
(Фогель Ф., Могульский А. Генетика человека. — М.: Мир, 1989)

Синдром Клайнфельтера (рис. 3.2). Захворювання спостерігається у чоловіків, його частота 1:1000. Загальна кількість хромосом 47 (каріотип XXY), але трапляються і 48 (XXXY), 49 (XXXXY). Зовнішні статеві органи сформовані за чоловічим типом. Характерним є високий зріст, астенічна будова тіла, довгі ноги, зниження сперматогенезу. Як і для інших хромосомних хвороб, властива розумова відсталість. У соматичних клітинах виявляється статевий хроматин (тільця Барра), кількість якого дорівнює кількості Х-хромосом мінус 1.

Рис. 3.2. Синдром Клайнфельтера (за А.С. Єфимовим та співавт. К., 1983)

Синдром Тернера (Шерешевського — Тернера) (рис. 3.3). Синдром розвивається тоді, коли в жіночому організмі замість двох статевих хромосом (ХХ) є тільки одна Х-хромосома. Загальна кількість хромосом — 45 (каріотип 45, Х0). Зовнішні статеві органи сформовані за жіночим типом. Характерним є низький зріст, широка щитоподібна грудна клітка, недостатній фізичний і статевий розвиток. Внутрішні статеві органи недорозвинені, замість яєчників, наприклад, тільки фіброзні тяжі. У клітинах слизової оболонки рота немає статевого хроматину, що допомагає встановити діагноз.

Трисомія за Х-хромосомою (каріотип ХХХ). У клітинах два тільця Барра. У хворих жінок спостерігається недорозвиненість яєчників, однак менструальний цикл не завжди порушений; інколи жінки мають дітей.

Носії хромосомного набору типу Y0 гинуть на ранніх стадіях внутрішньоутробного розвитку. Вивчення хромосомних аномалій дає змогу дійти висновку, що дефіцит аутосом небезпечніший, ніж їх надлишок, оскільки випадки моносомії поки що не описані.

Виявлення ролі спадковості в походженні захворювань має велике значення для вибору методу лікування даного хворого, для прогнозу потомства в нього і його батьків. Наприклад, у людини з брахідактилією (домінантна ознака) імовірність появи цього дефекту в дітей

дорівнює 50 %. У гомозиготного власника цього гена всі діти будуть народжуватися з цим же каліцтвом. У жінки, носительки гена гемофілії, у шлюбі зі здоровим чоловіком у середньому половина синів буде хвора на гемофілію, а всі дочки залишаться здоровими (однак половина з них будуть носіями патологічного гена). При з'ясуванні таких обставин жінці можна дати пораду зберігати тільки ту вагітність, при якій встановлена жіноча стать плоду.

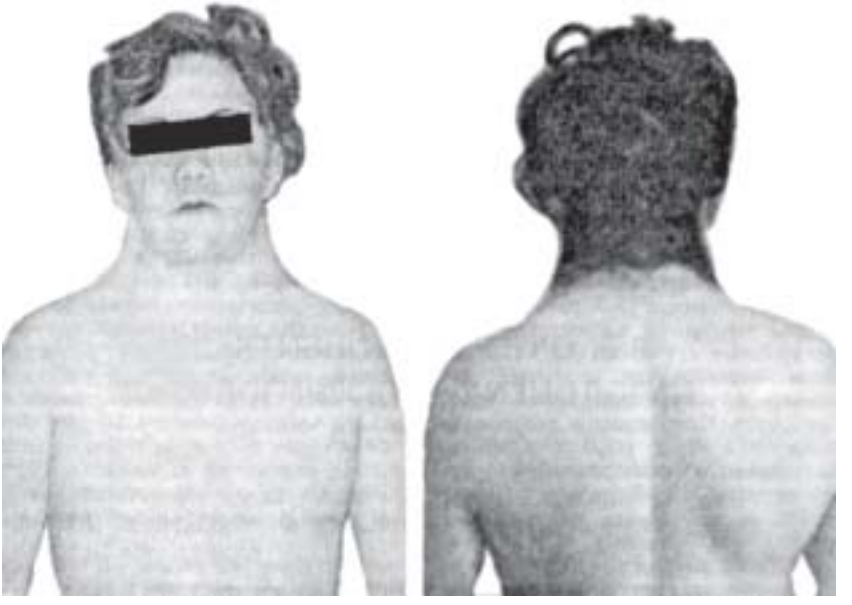


Рис. 3.3. Синдром Шерешевського — Тернера (за А.С. Єфимовим та співавт. К., 1983)

Базисні поняття (визначення)

Генетика — наука про спадковість і мінливість організму.

Генотип — спадкоємна основа, сукупність усіх спадкових факторів певного організму, закладена в генах.

Домінантний (мутантний) — переважний, пануючий, що виявляється в потомстві у будь-якому випадку.

Каріотип — відмінна ознака ядра.

Мутація — кількісні чи якісні зміни організму, передані в процесі реплікації генотипу від клітини до клітини і від покоління до покоління.

Рецесивний — схований (латентний), що віддаляється і виявляється тільки в гомозиготному стані.

Глава 4

РЕАКТИВНІСТЬ ТА ЇЇ РОЛЬ У ПАТОЛОГІЧНІЙ ФІЗІОЛОГІЇ. АЛЕРГІЯ

4.1. Реактивність та її роль у патологічній фізіології

Реактивність *— це властивість організму відповідати зміною життєдіяльності на різні впливи навколишнього середовища.*

Зміни реактивності є процесами, головним чином, захисного, пристосувального характеру. Перші уявлення про реактивність виникли ще у давні часи у лікарів, які відзначали, що різні люди хворіють неоднаково. Саме поняття «реактивність» виникло на початку XX ст., коли патологи стали розрізняти різні форми реагування організму. Тоді були описані явища своєрідної реактивності (анафілаксія, сироваткова хвороба), що були названі К. Пірке алергією (змінена здатність реагувати).

У вченні про реактивність захисного характеру велику роль зіграли порівняльно-патологічні дослідження І.І. Мєчнікова в галузі запалення й імунітету. І.І. Мєчніков став основоположником вчення про імунологічну реактивність. А.А. Прочанін зв'язав реактивність з конституцією і створив новий напрямок у навчанні про конституцію. М.М. Сиротинін установив, що імунологічна й алергічна реактивність формується на тлі первинної (фізіологічної) реактивності, що залежить від філо- й онтогенетичного розвитку організму.

Поняття реактивності міцно ввійшло в практичну медицину і сприяє оцінці стану хворого. У клініці внутрішніх і інфекційних хвороб розрізняють гіперергічний і гіпергічний перебіг пневмонії, туберкульозу, дизентерії й інших захворювань. Гіперергічними називають хвороби зі швидким та інтенсивним перебігом, вираженими змінами в діяльності органів і систем. Під гіпергічними розуміють захворювання з млявим перебігом, стертими симптомами, низьким рівнем антитілоутворення й фагоцитозу.

Будь-який патологічний процес тією чи іншою мірою змінює реактивність організму, і в той же час зміна реактивності, що перевищила

фізіологічні межі, може стати основою розвитку захворювання. У зв'язку з цим вивчення реактивності та її механізмів важливо для розуміння патогенезу захворювань і цілеспрямованого їхнього лікування.

4.1.1. Види реактивності

Найбільш загальною формою реактивності є *біологічна,* чи *видова, реактивність,* що визначається насамперед спадковими факторами і виражає здатність організму реагувати на різні впливи навколишнього середовища (токсини, гіпоксію, радіальне прискорення та ін.) зміною життєдіяльності захисно-пристосувального характеру. Її називають ще первинною. Видові особливості реактивності визначають видовий імунітет до інфекційних захворювань. Так, видовим імунітетом пояснюється несприйнятливість людини до чуми рогатої худоби. Прикладом видових змін реактивності є зимова сплячка тварин, сезонна міграція риб і птахів. При зимовій сплячці, що характеризується глибоким пригніченням активності нервової, ендокринної систем, обміну речовин і зниженням у зв'язку з цим температури тіла (до 3–4 °С у прямій кишці), значно знижується реактивність до багатьох факторів.

Видова реактивність спрямована на збереження виду в цілому і кожної особи окремо. На рис. 4.1 представлені основні види реактивності.

На основі видової реактивності формується групова й індивідуальна.

Індивідуальна реактивність зумовлена спадковими і набутими факторами. Вона залежить від тих умов зовнішнього середовища, в яких організм розвивається, — характеру харчування, кліматичного поясу, від вмісту кисню в атмосферному повітрі тощо.

Реактивність залежить від статі. У жіночому організмі реактивність змінюється у зв'язку з менструальним циклом, вагітністю. Жіночий організм більш стійкий проти гіпоксії, крововтрати, радіального прискорення, голодування.

Відома роль віку при визначенні стану реактивності. Ранній дитячий вік характеризується низькою реактивністю. Це визначається неповним розвитком нервової, ендокринної й імунної систем, недосконалістю зовнішніх і внутрішніх бар'єрів. Найвища реактивність спостерігається в зрілому віці, поступово знижуючись до старості. Люди похилого віку дуже сприйнятливі до інфекції, у них часто розвиваються запальні процеси в легенях, гнійничкові ураження шкіри, слизової оболонки. Причина цього полягає в ослабленні імунних реакцій і зниженні бар'єрних функцій старого організму.

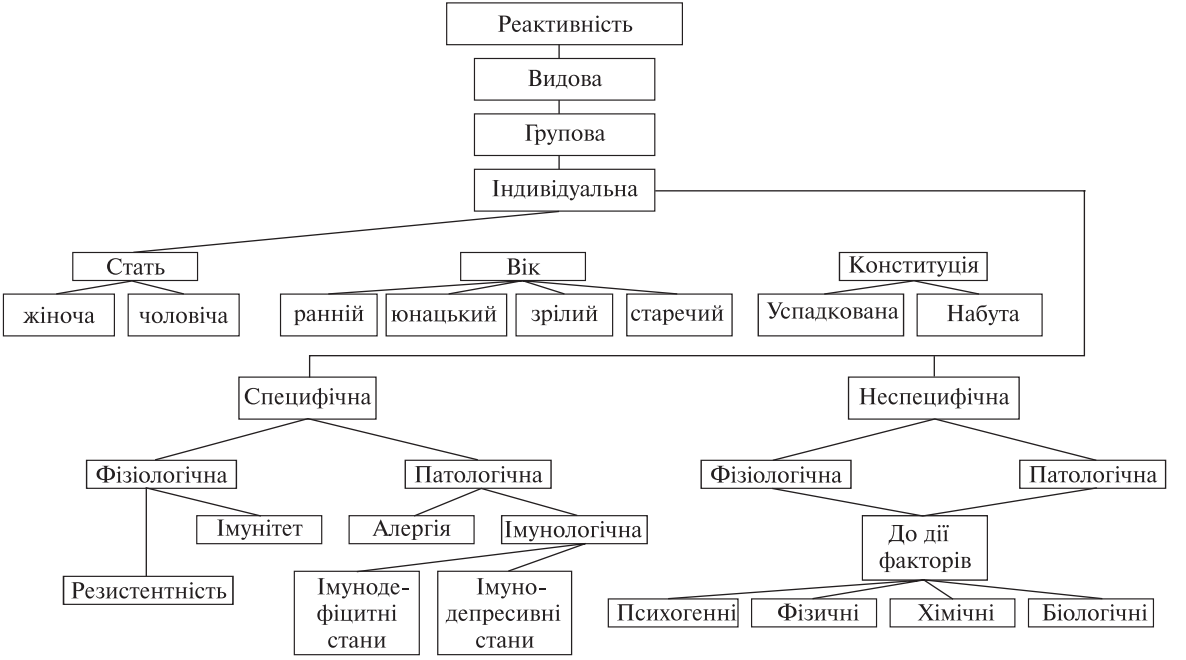


Рис. 4.1. Класифікація реактивності

Індивідуальна реактивність може бути специфічною і неспецифічною.

Специфічна реактивність виражається в здатності утворювати антитіла на антигенні подразнення. Таким вимогам задовольняє *імунологічна реактивність.* Вона забезпечує несприйнятливість до інфекційних хвороб (імунітет), реакції біологічної несумісності тканин, підвищеної чутливості.

Неспецифічна реактивність виявляється при дії на організм різних факторів зовнішнього середовища. Вона реалізується за допомогою таких механізмів, як стрес, зміна функціонального стану нервової системи, парабіоз, фагоцитоз, біологічні бар'єри.

Специфічна і неспецифічна реактивність може бути фізіологічною і патологічною.

Фізіологічна реактивність охоплює реакції здорового організму в сприятливих умовах існування. Прикладом може бути імунітет (специфічна реактивність), реакція організму на дію різних факторів зовнішнього середовища в межах, що не порушують гомеостазу (неспецифічна реактивність).

Патологічна реактивність виявляється при впливі на організм хвороботворних факторів. Вона якісно відрізняється від фізіологічної і характеризується незвичайною формою реагування на відповідний подразник. Загалом, патологічна реактивність виявляється в обмеженні пристосувальних можливостей організму.

Прикладом специфічної патологічної реактивності є алергія, імунодефіцитні та імунодепресивні стани. Проявом неспецифічної патологічної реактивності є зміна реактивності при травматичному шоку, наркозі. При шоку пригнічується реактивність щодо інфекційних та інших хвороботворних впливів. Пригнічується фагоцитоз, змінюється чутливість до лікарських препаратів.

За формами прояву розрізняють підвищену (*гіперергія*), знижену (*гіпергія*) і спотворену (*дизергія*) реактивність.

Реактивність властива різним рівням організації живих систем. Так, реактивність на молекулярному рівні визначає реакцію молекули HbS на гіпоксію при серпоподібно-клітинній анемії. Реактивність на клітинному рівні спостерігається при здійсненні лейкоцитами фагоцитозу.

На рівні органа реактивність відбиває здатність навіть ізольованого органа певним чином змінювати свою діяльність у відповідь на різні подразники. Реактивність органа виявляється, наприклад, у зміні ритму скорочень ізольованого серця чи дії тепла і холоду, адреналіну й ацетилхоліну. Нарешті, зміна інтенсивності функції органів кровообігу при пороку серця може відбивати реактивність системи органів

і організму в цілому. У розвитку багатьох патологічних процесів (алергія, запалення) можна простежити зміни реактивності на різних рівнях.

Стан реактивності варто розглядати не взагалі, а конкретно, стосовно одного чи декількох однорідних факторів. Нерідко підвищена реактивність до одного подразника сполучається зі зниженням реактивності до іншого. При дії двох і більше надзвичайних (екстремальних) подразників організм нерідко відповідає лише на один, залишаючись «глухим» до дії інших. Відомо, що, наприклад, якщо тварині в момент судоми на шкіру нанести краплю люїзиту, ураження буде порівняно слабким. Тварини, які зазнали радіального прискорення, витримують смертельну дозу стрихніну, виявляють велику виживаність в умовах гіпоксії, перегрівання. Очевидно, така ареактивність може бути пояснена тим, що дія відповідних механізмів реагування вже спрямована на перший подразник.

4.1.2. Механізми реактивності

Серед механізмів реактивності важливу роль відіграють нервова й ендокринна системи. Дані онто- і філогенезу показують, що становлення реактивності пов'язане з удосконалюванням цих систем. Дослідженнями І.П. Павлова і його школи, Л.А. Орбелі встановлене значення різних відділів центральної і вегетативної ***нервової системи*** в реактивності. Наприклад, відомо, що під час глибокого сну і наркозу ураженість організму електричним струмом менша, ніж у стані неспання. На прикладі зимової сплячки добре демонструється роль нервової системи в імунологічній реактивності й резистентності до інфекцій.

Кеннон і Сельє важливу роль у формуванні реактивності й резистентності відводять ***ендокринній системі.*** В умовах, що вимагають від організму певного напруження і викликання пристосувальних механізмів, Кеннон провідну роль відводить адреналіну («аварійному гормону»), Сельє — гормонам передньої частки гіпофіза і коркової речовини надниркових залоз. Особливо показовою в цьому плані є участь кортикостероїдів у реалізації запалення, коли глюкокортикоїди виступають як протизапальні агенти, а мінералокортикоїди — протизапальні.

Відомо також, що при гіперфункції щитовидної залози запалення перебігає більш бурхливо, а при гіпофункції — в'яло. Значно знижується реактивність при цукровому діабеті (погане загоєння ран, постійні гнійні ураження шкіри, часто й приєднання туберкульозу).

Важливу роль у реактивності відіграє ***сполучна тканина,*** елементи якої беруть участь в імунологічних реакціях, фагоцитозі, забезпечують загоювання ран, мають бар'єрну функцію.

Ступінь реактивності залежить від ***умов зовнішнього середовища***. Так, при підвищенні температури тіла реактивність підвищується навіть у холоднокровних. У цих умовах у рептилій (варанів) удається викликати анафілаксію, у жаб — правець і «камфорні судоми». У теплокровних при гарячці підвищується титр антитіл, підсилюється фагоцитоз. Тяжко перебігають інфекційні захворювання без гарячки («холодна дифтерія»). Зниження температури тіла підвищує стійкість проти гіпоксії, дії механічних факторів. Реактивність знижується при повному й особливо частковому голодуванні. Цікаво, що окремі види реактивності пригнічуються в порядку, зворотному їхньому розвитку в еволюції. Так, при голодуванні першими зникають алергічні реакції, а потім пригнічується імунітет.

Різка зміна погоди, пора року і клімат також визначають стан реактивності та резистентності.

Вплив зовнішнього середовища на людину включає також і вплив соціальних факторів. Прикладом соціального опосередкування реактивності в людини є виникнення нових видів зв'язку типу «людина — машина», коли людина включається у виробничий процес. Порушення роботи цієї системи, наприклад відставання людини від темпу виробничого процесу, може стати причиною психічних розладів. Порушення мікросоціальних відносин на роботі, у родині може призвести до розвитку невротичних станів, при яких людина починає неадекватно реагувати на навколишнє його соціальне і біологічне середовище.

4.1.3. Резистентність

Резистентність *— це стійкість організму до дії патогенних факторів.*

Реактивність тісно пов'язана з резистентністю. Разом вони відбивають основні властивості живого організму.

Розрізняють резистентність пасивну й активну.

Пасивна резистентність пов'язана з анатомо-фізіологічними особливостями організму — будовою шкіри, слизової оболонки, кісткової тканини, щільних покривів комах, черепах.

Активна резистентність зумовлена захисно-пристосувальними механізмами. Так, стійкість проти гіпоксії пов'язана зі збільшенням вентиляції легень, прискоренням кровотоку, збільшенням вмісту еритроцитів і гемоглобіну в крові й т. д. Стійкість проти інфекційного впливу — імунітет — пов'язана з утворенням антитіл і активізацією фагоцитозу.

Резистентність може бути первинна, пов'язана зі спадковими факторами, і вторинна — набута.

Набута резистентність може бути активна і пасивна. Прикладом першої форми є підвищення стійкості проти гіпоксії в результаті акліматизації чи посилення стійкості проти інфекції після вакцинації. Набута пасивна резистентність виникає при сіркотерапії.

Резистентність неспецифічна буває до багатьох факторів, а специфічна до дії одного якого-небудь агента.

Неспецифічна резистентність — захисний акт організму, зумовлений механічними, фізико-хімічними, клітинними, гуморальними, а також фізіологічними захисними реакціями, спрямованими на збереження сталості внутрішнього середовища і відновлення порушених функцій організму.

Неспецифічна резистентність — основний механізм захисту організму від дії агресивних агентів внутрішнього і зовнішнього середовища, у той час як уроджений і набутий імунітет — додаткові фактори, що компенсують недостатність факторів неспецифічної резистентності стосовно певних патогенів.

Відмітною рисою неспецифічної резистентності є те, що вона здійснюється без специфічних імунологічних механізмів і не супроводжується спеціальною перебудовою імунної системи.

Основні компоненти неспецифічної резистентності

Шкіра — механічний бар'єр для проникнення мікроорганізмів, який працює за рахунок продуктів секреторної функції розташованих у ній залоз (потових, сальних), що мають бактерицидні властивості.

Слизові оболонки — механічний бар'єр, бактерицидна дія секретів, лізоцим, кисла реакція, імуноглобулін А, інтерферон.

Шлунково-кишковий тракт — шлунковий сік, бактерицидна здатність якого пов'язана з соляною кислотою, пристінкове травлення, муциновий шар, що покриває епітеліальні клітини, і їхнє постійне відновлення протягом короткого терміну, антагоністична дія нормальної мікрофлори, коротколанцюгові жирні кислоти, комплемент, лізоцим, інтерферон, лактоферин, секрет ентероцитів з ацидофільними гранулами.

Гуморальні фактори — бактерицидні компоненти крові (лізоцим, інтерферон, комплемент, нормальні антитіла, ферменти, простагландини, тромбоцитоактивуючий фактор, еритрин, С-реактивний білок).

Немаловажне значення в характеристиці проявів неспецифічної резистентності має фізіологічно визначена клітинна, тканинна, органна і системна ареактивність, пов'язана з відповідною стійкістю проти дії агресивних факторів мікроорганізмів та інших патогенів.

Ареактивність є основою неспецифічної резистентності та видового імунітету і спрямована на підтримку фізіологічного гомеостазу

в організмі. Однак це не абсолютний показник. За певних умов неспецифічна резистентність може виявлятися реактивно, тобто певними клінічними і морфологічними змінами.

Еволюція. Реактивність властива усім живим організмам, однак різного ступеня. Реактивність формувалася в процесі еволюції. Чим вище стоїть тварина у філогенетичному відношенні, тим складніше, досконаліше стають її реакції на різні впливи. У найпростіших і багатьох безхребетних первинна реактивність невелика, імунологічна — відсутня. У вищих безхребетних у реактивності починає відігравати роль нервова система, зачатки ендокринних залоз. Комахи вже утворюють прототипи антитіл, але в них ще немає алергічної реактивності. Більш досконалі і різноманітні механізми реактивності у хребетних.

Становлення реактивності пов'язане з появою механізмів активного пристосування до дії таких шкідливих факторів, як недостатність кисню, зміна температури та ін. Штучне підвищення температури тіла холоднокровних підвищує в них імунологічну реактивність і чутливість до токсинів. У риб уперше з'являються комплемент і антитіла, але останні не настільки специфічні, як у теплокровних. Відсутня алергія. У земноводних вона виражена слабко, краще в рептилій (варанів, черепах), особливо при підвищенні температури тіла. У холоднокровних добре розвинена запальна реакція, що проявляється не тільки фагоцитозом, але й судинною реакцією.

Теплокровні мають більш виражену реактивність, що пов'язано з підвищенням рівня метаболічних процесів і рівнем розвитку нервової й ендокринної систем. Вони більш реактивні проти дії різних факторів — механічних, фізичних, хімічних і біологічних, і в той же час у них краще розвинені пристосувальні реакції до нестачі кисню, підвищення і зниження температури середовища шляхом зміни теплопродукції і тепловіддачі. Резистентність теплокровних до біологічних факторів досягає високого рівня розвитку і визначається наявністю цілого ряду захисних механізмів. У всіх теплокровних чітко виявляється імунологічна реактивність. Тільки теплокровним, і особливо ссавцям, притаманна аутоалергія. Інтенсивно виражені всі елементи запальної реакції. Мікроорганізми та їхні токсини можуть видалятися зі шкіри за допомогою поту, зі слизової оболонки — її секрету і за допомогою чхання, кашлю. Багато секретів і кров мають бактерицидні властивості.

Важливу роль відіграють бар'єрні механізми й особливо гістогематичні бар'єри, що виконують захисну і регуляторну функції (Л.С. Штерн). Стосовно паренхіматозних клітин органів бар'єри можна розподілити на три типи: ізольовані, частково ізольовані і неізольовані (В.А. Горбань). В органах, що мають *бар'єри ізольованого типу,*

паренхіматозні клітини захищені від прямої дії речовин, що потрапляють у кров (гематоенцефалічний, гематотестикулярний). *Бар'єри частково ізольовані* утворюються самими паренхіматозними клітинами, що у такий спосіб регулюють внутрішньотканинний транспорт речовин (гематоофтальмічний, гематотиреоїдний). Деякі органи мають *бар'єри неізольованого типу,* завдяки яким паренхіматозні клітини широко контактують із крупномолекулярними речовинами, що надходять із крові (гематооваріальний), що обумовлено особливостями функції цих органів.

Таким чином, у процесі еволюції вдосконалюються механізми, за допомогою яких організм реагує на різні впливи зовнішнього середовища, тобто реактивність. У той же час з'являються механізми, за допомогою яких організм активно пристосовується до постійно мінливих умов середовища і визначає можливість збереження гомеостазу й активної життєдіяльності.

Механізми пасивної резистентності в холоднокровних і безхребетних мають інше значення. Вони не завжди направлені на підтримку гомеостазу. Однак більш низький рівень обміну речовин, а у зв'язку з цим менша потреба в кисні і сталості температури внутрішнього середовища збільшують виживаність організму у вкрай несприятливих умовах, таких, як гіпотермія. Як відомо, температура тіла холоднокровних залежить від навколишнього середовища. При зниженні температури навколишнього середовища їхня життєдіяльність знижується, а в стані анабіозу вони можуть витримувати навіть заморожування.

Із розвитком механізмів терморегуляції з'являється можливість збереження температурного гомеостазу незалежно від змін температури навколишнього середовища (у відомих межах). Це створює сприятливі умови для розвитку організму й особливо головного мозку, але в той же час знижує його виживаність при значному зниженні температури тіла. Таким чином, теплокровні тварини, набуваючи захисних механізмів (реактивності) проти дії холоду і перегрівання, мають разом із тим знижену резистентність до гіпотермії.

Становить інтерес взаємозв'язок між реактивністю і резистентністю у тварин у стані зимової сплячки, при цьому мають низьку реактивність, але й високе перенесення багатьох факторів — радіального прискорення, токсинів, що іонізують опромінення та ін. Однак ця «резистентність» носить пасивний характер, оскільки пригнічення нервово-гормональної регуляції виключає можливість активного пристосування.

Особливий інтерес викликає становлення реактивності в процесі онтогенезу. Як відомо, за ступенем зрілості до моменту народження

тварин поділяють на незрілонароджених (щури, кролі) і зрілонароджених (морські свинки). Перші народжуються сліпими і не вкритими шерстю. Їхня здатність підтримувати гомойотермію надзвичайно мала, і практично вони пойкілотермні. До моменту прозрівання, тобто до 13–14-го дня, у незрілонароджених завершується морфологічний розвиток кори великого мозку і встановлюється нормальна енцефалограма. Температура тіла стабілізується на 2–4-му тижні життя. Це забезпечується розвитком хімічної, а потім фізичної терморегуляції. До цього часу завершується формування нейроендокринних зв'язків, зокрема гіпоталамо-гіпофізарно-надниркових, які визначають реакції на дію «стресора».

Період прозрівання є важливим етапом формуванні реактивності у незрілонароджених. До прозрівання новонароджені тварини здатні витримувати глибоку гіпотермію, гіпоксію, вони легше переносять радіальне прискорення. В міру удосконалювання механізмів реактивності, розвитку нервової й ендокринної систем, установлення гомойотермії і можливості активного пристосування до мінливих умов зовнішнього середовища у них знижується життєздатність при дії екстремальних факторів (повторення закономірностей філогенезу). Такою реактивність у зрілонароджених стає у дорослому віці.

У період внутрішньоутробного розвитку людини первинна реактивність знижена, імунологічна — забезпечується природними антитілами, алергічна реактивність відсутня. Порушення реактивності пов'язані звичайно зі спадковими факторами і виявляються на молекулярному і клітинному рівнях. Прикладом може бути аномальний гемоглобін.

Стан реактивності в період народження визначається як спадковими факторами, так і особливостями внутрішньоутробного розвитку, а також впливом навколишнього середовища. У немовлят ще не закінчений морфологічний і фізіологічний розвиток нервової системи — кора великого мозку тонша, ніж у старших дітей, нервові клітини не цілком диференційовані, не закінчене формування коркових центрів і мієлінізація нервових волокон. Збудливість кори головного мозку низька, переважають підкоркові впливи. Больові подразнення не локалізуються. У зв'язку з незрілістю гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи в перші 2–4 дні після народження у дитини відсутня реакція на стресори. У новонародженої дитини недостатньо розвинені бар'єри. Епідерміс складається з двох-трьох рядів клітин замість семи. Шкіра характеризується збільшеним показником pH, що сприяє проникненню інфекції. У перші дні після народження відсутній лізоцим, титр комплементу в крові низький, фагоцитоз звичайно незавершений. У дитини двох років інтерферон синтезується в незначній кількості.

Становлення імунологічної системи починається у внутрішньоутробному періоді у зв'язку з функцією вилочкової залози і лімфоїдної тканини. Дитина народжується з антитілами, отриманими від матері. Це імуноглобулін G, що зберігається протягом трьох місяців. Першим імуноглобуліном, що синтезується організмом немовляти, є IgM. Його вміст підвищується протягом першого тижня і до року досягає рівня дорослих. IgA синтезується з другого-третього тижня. Підвищення синтезу IgG визначається лише з другого-третього місяця життя. Антитілоутворення збільшується з розвитком лімфоїдної тканини, яке відбувається протягом першого року життя і закінчується лише у період статевої зрілості.

Недостатній розвиток вилочкової залози і лімфоїдної тканини призводить до імунодефіцитних станів, тобто до різних форм порушення імунологічної реактивності.

У розвитку алергічної реактивності спостерігаються два підйоми. Перший — у віці до чотирьох-п'яти років. Він визначається спадковими факторами і проявляється реактивністю до харчових, побутових і мікробних алергенів. Другий — у період статевого дозрівання, коли відбувається завершення формування алергічної реактивності не тільки під впливом спадкових факторів, але й навколишнього середовища.

У період внутрішньоутробного розвитку не виявляється патогенний вплив деяких бактеріальних токсинів (черевнотифозного, висипнотифозного). Імовірно, це пояснюється відсутністю специфічних рецепторів на поверхні клітин. Подібним чином пояснюється зараз клітинна ареактивність при уродженому імунітеті до токсинів і вірусів. У той же час до інших токсинів (гноєтворних мікроорганізмів, дифтерійних бактерій та ін.) резистентність низька. Механізми резистентності формуються протягом перших років життя дитини.

Показники. Показниками неспецифічної реактивності є: *подразливість* — здатність відповідати функціональними і морфологічними змінами на вплив навколишнього середовища; *збудливість*, що визначається мінімальною силою подразника, здатного вивести клітину зі стану спокою; *чутливість* — термін, аналогічний збудливості, але такий, що застосовується до більш складних процесів в організмі. Можливі зміни чутливості до больового, температурного подразника. Може бути порушена чутливість органів чуття — зору, слуху, нюху та ін.

Показниками реактивності можуть бути швидкість та інтенсивність розвитку загального адаптаційного синдрому, здатність відповідати на подразник посиленням секреції адреналіну.

Для оцінки специфічної реактивності визначають рівень імунної відповіді (інтенсивність антитілоутворення, активність фагоцитозу і т. д.).

4.2. Алергія

***Алергія** (від грец. allos — інший, ergon — дію) — якісно змінена реакція організму на дію речовин антигенної чи гаптенної природи, яка пов'язана з перебудовою імунної системи та супроводжується розладом функції органів-мішеней.*

Етіологія. Причиною алергії можуть бути різноманітні речовини з антигенними властивостями (алергени), що викликають в організмі імунну відповідь гуморального чи клітинного типу.

Алергени поділяються на екзо- та ендогенні (рис. 4.2).

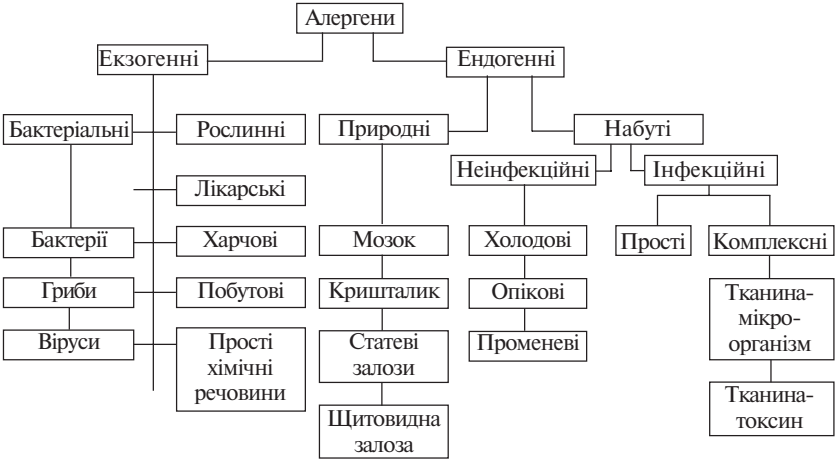


Рис. 4.2. Класифікація алергенів (за А.Д. Адо)

До екзогенних алергенів належать: повітряні, вдихувані; харчові; контактні, що діють на шкіру і слизову оболонку (барвники); ін'єкційні (сироватка, сальварсан); інфекційні (бактерії, рикетсії, віруси); лікарські (сульфаніламіди, амідопірин).

Ендоалергени, за класифікацією А.Д. Адо, поділяються на природні (первинні, аутоалергени) і набуті (вторинні).

До первинних антигенів належать ті нормальні компоненти клітин і тканин організму, що в силу анатомічних особливостей цих утворень у процесі ембріогенезу не мають контакту з імунокомпетентними клітинами. Відносно цих клітин і тканин не виникає імунологічної толерантності, вони стають мовби чужорідними субстанціями для організму, хоча й є його складовою частиною. Якщо в силу тієї чи іншої причини ці антигени попадають у кровотік і контактують із клітинами імунної системи, то останні сприймають їх, як «чужі», і відповіда-

ють на це виробленням антитіл. Відтворені у такий спосіб аутоантитіла, вступаючи в реакцію з аутоантигенами, здатні ушкоджувати відповідні тканини, викликаючи подальше надходження в кров аутоантигенів. Виникає ланцюгова реакція, що зумовлює хронічний перебіг патологічного процесу. До первинних аутоантигенів належать кришталик ока, тканина нервової системи, тиреоглобулін, сім'яники, залозиста тканина молочної залози.

Набуті ендоалергени можуть бути неінфекційними (наприклад, опікові, променеві, холодові) та інфекційними. Інфекційні поділяються на комплексні (тканина + мікроб, тканина + токсин) і проміжні (продукти ушкодженої тканини мікробами чи вірусами).

Алергенами можуть бути повні антигени і неповні — гаптени (прості хімічні речовини — бром, нікель, йод, хром, метаболіти ліків).

Неповні антигени викликають алергію таким чином:

1) з'єднуючись з макромолекулами організму, індукують вироблення антитіл, специфічність яких спрямована проти гаптена, а не проти його носія;

2) формуючи антигенні комплекси з молекулами організму, при цьому антитіла, що утворилися, реагують тільки з комплексом, а не з його компонентами.

Загальною властивістю гаптенів є здатність з'єднуватися з власними білками організму і через нього реалізовувати алергічну активність. При цьому утворюються так названі комплексні антигени, специфічність яких визначається специфічністю гаптена. За хімічною структурою алергени є білками, білково-полісахаридними комплексами (сироваткові, тканинні, бактеріальні алергени), полісахаридами чи поєднаннями полісахаридів з ліпоїдами (алергени домашнього пилу).

Патогенез. Різноманітні за клінічними проявами алергічні реакції мають спільні патогенетичні механізми. Розрізняють три стадії розвитку алергічних реакцій:

1. Стадія імунологічна — починається з першого контакту організму з алергеном і полягає в утворенні антитіл (чи сенсибілізованих лімфоцитів) і їхньому нагромадженні. У результаті, організм стає підвищено чутливим чи сенсибілізованим до специфічного алергену. При повторному введенні в організм специфічного алергену відбувається утворення комплексів антиген — антитіло (АГ — АТ) чи АГ — сенсибілізований лімфоцит.

2. Стадія біохімічних реакцій, або патохімічна, полягає в з'єднанні антитіл, що утворилися, з алергеном, що надійшов повторно, у результаті чого порушуються обмінні процеси в клітинах, що містять на своїй поверхні антитіла; клітини руйнуються, і вивільняються медіа-

тори алергії — гістамін, серотонін та інші медіатори запалення. Внаслідок цього підвищується проникність капілярів, формується запальний набряк.

3. Стадія патофізіологічна, або клінічних проявів, є відповідною реакцією клітин, органів і тканин організму на медіатори, що утворилися в попередній стадії. Клінічно проявляється розладом функцій організму, що властиві алергічній реакції.

Розглянемо більш докладно кожну стадію.

Імунологічна стадія починається при першому зіткненні організму з алергеном і закінчується взаємодією антитіла з антигеном. У цей період відбувається сенсибілізація організму, тобто підвищення чутливості і набуття здатності бурхливо реагувати на повторне введення антигену. Перше введення алергену називається сенсибілізуючим, повторне, що безпосередньо викликає прояви алергії, — завершальним.

Сенсибілізація буває активною і пасивною.

Активна сенсибілізація розвивається при імунізації антигеном, коли у відповідь умикається власна імунологічна система. Механізми активної сенсибілізації такі:

1. Розпізнавання антигену, утворення гуморальних антитіл (В-лімфоцити) і клітинні реакції Т-лімфоцитів.

2. Розподіл гуморальних антитіл в організмі, проникнення їх у тканини та фіксація на клітинах, що самі антитіл не утворюють, зокрема: на тканинних базофілах, базофільних гранулоцитах, клітинах непосмугованої м'язової тканини, епітелію. При повторному введенні антиген реагує з антитілами скрізь, де вони знаходяться, у тому числі й на зазначених клітинах. У морської свинки алергічну реакцію можна викликати на 6–7-й день після введення сенсибілізуючої дози алергену.

Пасивна сенсибілізація здійснюється в неімунізованому організмі при введенні йому гуморальних антитіл чи імуноцитів, одержаних від імунізованого даним антигеном організму. Здатність відповідати алергічною реакцією з'являється звичайно через кілька годин. Це час, необхідний для розподілу антитіл в організмі і фіксації їх на клітинах.

Сутність біохімічної стадії алергічних реакцій негайного типу полягає в утворенні чи активації біологічно активних речовин (БАР), що починається вже з моменту з'єднання антигену з антитілом. При цьому відбуваються такі процеси:

1. *Активація системи комплементу*. Активний комплемент має ферментну активність руйнувати мембрани мікробних і тканинних клітин, викликаючи при цьому звільнення нових БАР, здатність активувати фагоцитоз, протеолітичні ферменти крові, фактор Хагемана, дегрануляцію тканинних базофілів.

2. *Активація фактора Хагемана* — дванадцятого фактора згортання крові. Активований фактор Хагемана, в свою чергу, активує згортальну систему крові, систему комплементу і протеолітичні ферменти крові.

3. *Активація протеолітичних ферментів крові* — трипсиногену, профібринолізину, калікреїногену. Біологічна активність цих ферментів виявляється в розщепленні білків на поліпептиди, у взаємоактивації один одного, в активації фактора Хагемана, системи комплементу, тканинних базофілів, у здатності ушкоджувати клітини тканин, руйнувати за допомогою фібринолізину фібрин.

Калікреїн, як ланка кінінової системи крові, відщеплює від глобуліну крові — кініногену — поліпептиди, що називаються кінінами. До них належать брадикінін — нонапептид і калідин— декапептид, що під дією трипсину перетворюється на брадикінін .

Брадикінін викликає розширення судин та підвищення їх проникності, спазм непосмугованої м'язової тканини деяких органів, є медіатором болю. Калідин менш активний, ніж брадикінін.

Під дією протеолітичних ферментів крові та тканин утворюються й інші активні поліпептиди, зокрема поліпептид Р, що збільшує проникність судин.

4. *Активація і звільнення протеолітичних ферментів тканин* — катепсинів і тканинної гіалуронідази.

5. *Дегрануляція тканинних базофілів*, на яких сорбовані IgE, відбувається при приєднанні до імуноглобулінів антигену. Дегрануляція може бути викликана також лібераторами гістаміну. При дегрануляції звільняються гістамін, серотонін (у щурів), гепарин, фактор еміграції еозинофільних гранулоцитів і ферменти. Гістамін через рецептори H_1 і серотонін, подібно до брадикініну, підвищують проникність судин, викликають скорочення бронхіального м'яза, кишок, матки, біль, свербіння, печію, шок і некроз, діють на інші нервові рецептори. У той же час дія гістаміну на рецептори типу H_2 викликає протилежний ефект. Гепарин перешкоджає згортанню крові, гальмує вироблення антитіл, хемотаксис.

6. *Утворення простагландинів (ПГ) — похідних поліненасичених жирних кислот (біологічно активних речовин)*. Простагландин Е викликає зниження тонусу судин, спазм непосмугованої м'язової тканини матки, бронхів, лізис тканинних базофілів та ін. У той же час він сприяє накопиченню цАМФ у клітинах, тим самим викликаючи розслаблення бронхіального м'яза, зниження виділення з тканинних базофілів біологічно активних речовин. Назва «простагландини» виникла у зв'язку з тим, що ці речовини спочатку були виявлені в сім'яній рідині. Це привело до припущення про їхнє виділення передміхуровою залозою.

Згодом було встановлено утворення простагландинів у різних органах і тканинах організму.

7. *Накопичення продуктів руйнування клітин крові і тканин.*

8. Розпад лейкоцитів і звільнення лізосомальних факторів, зміна активності холінестерази і збільшення звільнення ацетилхоліну; зміна вмісту електролітів. Спостерігається підвищення концентрації іонів калію і кальцію, що призводить до зміни збудливості тканин.

Біохімічна стадія алергічних реакцій сповільненого типу. Реакція сповільненої гіперчутливості здійснюється при безпосередньому контакті лімфоцита з антигеном. Якщо антиген є компонентом якоїсь клітини, то прикріплення до цієї клітини Т- чи В-кілера призводить до загибелі клітини-мішені.

При контакті з антигеном Т-лімфоцити виробляють лімфокіни, що являють собою БАР. За допомогою лімфокінів Т-лімфоцити керують функцією інших лейкоцитів. Лімфокіни бувають стимулюючими і гальмівними. У залежності від того, на які клітини вони діють, виділяють п'ять груп лімфокінів:

1. Група А — лімфокіни, що впливають на макрофагоцити.
2. Група Б — лімфокіни, що впливають на лімфоцити.
3. Група В — лімфокіни, що впливають на гранулоцити.
4. Група Г — лімфокіни, що впливають на клітинні культури.
5. Група Д — лімфокіни, що діють у цілісному організмі.

Патофізіологічна стадія, або стадія функціональних і структурних порушень. Структурні і функціональні порушення в органах при алергії можуть розвиватися в результаті прямого ушкодження клітин лімфоцитами-кілерами і гуморальними антитілами, дії біологічно активних речовин, індукованих комплексом антиген — антитіло; повторно, як реакція на первинні алергічні зміни в будь-якому іншому органі.

Порушення, різні за формою і ступенем тяжкості, викликані комплексом антиген — антитіло, в системах організму проявляються порізному.

Система кровообігу. При алергії відбувається зміна роботи серця, зниження артеріального тиску, різке порушення проникності судин. При цьому може спостерігатися раптова асистолія, що в експерименті вдається викликати введенням брадикініну. Зниження артеріального тиску зумовлене в основному дією брадикініну й ацетилхоліну. Біогенні аміни і брадикінін підвищують проникність судин, тому при алергії в багатьох випадках швидко розвивається набряк. Поряд з розширенням судин у деяких органах спостерігається їхній спазм. Так, у кроликів алергічна реакція виглядає як спазм судин легень.

Дихальна система. Кініни, серотонін і гістамін викликають скорочення непосмугованої м'язової тканини бронхів. Спазм бронхів призводить до порушення вентиляції легень, кисневого голодування.

Система крові. При алергії активується система згортання крові за допомогою активації фактора Хагемана, протизгортальна — завдяки звільненню гепарину, фібринолітична — перетворенням профібринолізину в фібринолізин. Сумарний ефект порушення згортання крові неоднаковий на різних рівнях кровоносного русла. При анафілактичному шоку кров аорти і великих судин має знижене згортання, у той час як у капілярних судинах спостерігається тромбоз.

Нервова система. Біологічно активні аміни та кініни в нормальних умовах є медіаторами больової чутливості. Усі вони викликають біль, печію, свербіння і в дуже малих кількостях можуть впливати і на інші нервові рецептори в кровоносному руслі і тканинах. Потік імпульсів від рецепторів (відчуття болю, печія і т. д.), рефлекторні впливи, що виникають при алергічному процесі одночасно з порушенням кровообігу і газообміну в головному мозку, можуть призвести до тяжких порушень функції центральної нервової системи аж до шоку.

При алергії може ушкоджуватися будь-який орган, якщо в ньому міститься антиген. Так, при феномені Артюса введення антигену в шкіру викликає її некроз. Якщо ввести антиген у серце чи будь-який інший внутрішній орган, некроз розів'ється в цих органах. При аутоалергії може ушкоджуватися будь-який орган, проти компонентів якого утворюються аутоантитіла чи Т-лімфоцити.

Стадія функціональних і структурних порушень при алергічних реакціях сповільненого типу розвивається найчастіше як запалення, що супроводжується еміграцією лейкоцитів.

4.2.1. Класифікація алергічних реакцій

Поняття «алергія» було запропоновано в 1906 р. австрійським педіатром Клеменсом фон Рикует для визначення стану зміненої реактивності, яку він спостерігав у дітей при сироватковій хворобі й інфекційних захворюваннях.

Серед численних класифікацій алергічних реакцій, виникнення яких було пов'язано з різноманіттям проявів алергії в людини і тварин, найбільше поширення одержала класифікація, запропонована Cooke у 1937 р., відповідно до якої всі алергічні реакції поділяються на дві групи: реакції негайного і реакції сповільненого типу. В основі класифікації лежить час прояву реакції після повторного контакту з алергеном.

Реакції негайного типу розвиваються через 15–20 хв. До реакцій негайного типу належать анафілактичний шок, атопічна фор-

ма бронхіальної астми, полінози, ангіоневротичний набряк, алергічна кропивниця, сироваткова хвороба, феномен Овері, гострий гломерулонефрит, ревматоїдний артрит та ін.

Реакції сповільненого типу розвиваються через 24–48 год. До реакцій сповільненого типу належать алергічний контактний дерматит, інфекційно-алергічна форма бронхіальної астми, реакція відторгнення трансплантата, тиреоїдит Хашимото. Гіперчутливість сповільненого типу виникає при туберкульозі, сифілісі, бруцельозі, грибкових захворюваннях та ін.

Поняття про алергічні реакції негайного й сповільненого типів, що виникло в клініці, не відображає всієї різноманітності проявів і механізмів розвитку алергії.

В імунологічній стадії виділяють два типи алергічної реакції — негайний і сповільнений. При *алергічній реакції негайного типу* імуноглобуліни гуморальних антитіл розповсюджуються по організму, виходять у тканини й секрети і при повторному введенні антигену відразу ж зустрічаються з ним і негайно втягують у реакцію антиген — антитіло.

При утворенні переважно Т-лімфоцитів розвивається *алергічна реакція сповільненого, чи клітинного, типу*. У цьому випадку при повторному надходженні антигену в тканини виходять імунні Т-лімфоцити, викликаючи сповільнену алергічну реакцію. Ознаки її з'являються за декілька годин і підсилюються протягом перших двох діб.

Алергічна реакція може розвиватися одночасно проти багатьох антигенів з боку В- (гуморальні антитіла) і Т-лімфоцитів. Така алергічна реакція має змішаний характер. Алергічну реакцію можна викликати на 4–5-й день.

У наш час широкого розповсюдження набула класифікація, запропонована П. Джелл, Р. Кумбс у 1969 р., яка базується на патогенетичному принципі. Відповідно до цієї класифікації, в залежності від механізму імунної реакції, виділяють чотири типи алергічних реакцій.

Перший тип — реагіновий (анафілактичний) — пов'язаний з утворенням антитіл із високою клітинною активністю. Особливість цих реакцій полягає в тому, що антитіло сорбоване на клітині, а антиген надходить іззовні. Комплекс антиген — антитіло утворюється на клітинах, що несуть антитіла. У патогенезі анафілактичних реакцій істотною є взаємодія антигену з IgE і IgG, які сорбовані на тканинних базофілах, і наступна дегрануляція цих клітин у результаті повторного контакту з алергеном. При цьому вивільнені біологічно активні речовини, діючи на різні органи і тканини, визначають клінічні прояви захворювання. Участь комплементу в подібних реакціях необов'язкова. Прикладами таких реакцій можуть бути атопічна бронхіальна астма, анафілактичний шок, поліноз, набряк Квінке та ін.

Другий тип — цитотоксичний (цитолізу) — пов'язаний з утворенням антитіл проти антигенів, що є компонентами клітини чи сорбовані на ній. При цьому антитіла, що належать до імуноглобулінів IgE і IgM класу, надходять у тканини, де, взаємодіючи з антигеном на поверхні клітин, активують комплемент; субпопуляції В-кілерів, фагоцитозу і викликають загибель клітин-мішеней. Наприклад, при аутоімунній гемолітичній анемії антигеном є структурний елемент мембрани еритроцитів, а при алергічному лікарському агранулоцитозі антигеном є гаптен, який адсорбований на поверхні поліморфноядерного лейкоцита.

Третій тип — імунокомплексний (реакції типу феномена Артюса) — пов'язаний з утворенням імунних комплексів у рідких середовищах. На відміну від перших двох типів реакцій ні антиген, ні антитіло не є компонентами клітин, а утворення комплексу антиген — антитіло відбувається в крові і міжклітинній рідині. Вирішальне значення для її розвитку має активація комплементу. У цих реакціях беруть участь антитіла різних класів, але найбільшу роль відіграють імуноглобуліни IgM, IgG_1, IgG_2, IgG_3 класів. Мікропреципітати зосереджуються навколо судин і в судинній стінці. Це призводить до порушення мікроциркуляції і вторинного ураження тканини, аж до некрозу.

Четвертий тип — клітинно-опосередкований — пов'язаний з утворенням сенсибілізуючих лімфоцитів (Т-ефекторів). При специфічній взаємодії сенсибілізованих лімфоцитів з антигеном відбувається активація Т-лімфоцитів і виділення ними цілої низки медіаторів, названих лімфокінами. До реакцій четвертого типу належать алергічний контактний дерматит, відторгнення трансплантата, алергічні явища при інфекційних і паразитарних захворюваннях і деякі форми аутоімунних захворювань.

4.2.2. Механізми формування алергічних реакцій

Крім алергенів, у виникненні алергічних реакцій певну роль відіграє стан організму. У зв'язку з цим розрізняють два основні види алергії: алергія у початково здорових людей і у хворих.

Алергія у початково здорових при нормальному утворенні антитіл і БАР викликана надлишком антигену. Механізм її полягає в перенапруженні імунної системи і систем утворення БАР.

Можливість розвитку алергії в здорових індивідуумів зумовлена, очевидно, перевагою сумарної потужності систем утворення БАР під дією великої кількості комплексів антиген — антитіло над системами дезактивації. Еволюція зумовила формування таких систем, що здатні реагувати викидом БАР на потрапляння в організм навіть одиничного

антигену (збудника). Вони поширені по всьому організмі (наприклад, тканинні базофіли). Сумарна здатність усіх тканинних базофілів організму до викиду біогенних амінів при одномоментній дегрануляції велика. У той же час природний відбір зумовив реакцію систем дезактивації на невеликі дози БАР, утворені при потраплянні антигену в організм у природних умовах. Цим і пояснюється перевага потенціальної потужності систем утворення БАР над системами їхньої дезактивації.

Алергія у хворих або у людей з прихованими порушеннями може розвиватись під дією звичайних доз антигену, від яких здорові не захворіють. Сутність даного явища полягає в спадкових чи набутих порушеннях механізмів кожної з трьох стадій алергічних реакцій.

В імунологічній стадії можуть мати значення такі фактори:

1) полегшене проникнення антигену в організм, наприклад, при підвищеній проникності судин, слизової оболонки бронхів;

2) сповільнене руйнування алергену;

3) порушення регуляції імунних реакцій з боку Т-супресорів, що зумовлює посилене утворення антитіл, особливо посилення синтезу Ig;

4) зрив імунологічної толерантності і утворення аутоантитіл;

5) недостатність імунних реакцій проти інфекційних антигенів, виникнення повторних інфекцій чи хронічного інфекційного процесу, що супроводжується алергією через надмірне утворення інфекційних антигенів.

Подібна ситуація виникає, наприклад, при імунодефіцитах Т-лімфоцитів і збереженій здатності виробляти гуморальні антитіла. Стимуляція імунологічно компетентної тканини в цьому випадку призводить до ліквідації інфекційного процесу й одночасно — до припинення алергічної реакції.

У біохімічній стадії алергічних реакцій може спостерігатися порушення утворення і руйнування БАР, що полегшує розвиток алергії.

Порушення утворення й активації БАР проявляється:

— збільшенням утворення БАР;

— посиленням вивільнення БАР, наприклад, при підвищенні дегрануляції тканинних базофілів;

— посиленням активації БАР.

Порушення систем дезактивації та інгібування БАР спостерігаються при недостатньому утворенні інгібіторів БАР, наприклад, при набряку Квінке, що розвивається при спадковому дефіциті інгібітора калікреїну і комплементу; при нестачі ферментів, що руйнують БАР; при порушенні функцій органів, дезактивуючих БАР.

У стадії функціональних і структурних порушень розвиток алергічних реакцій полегшується в осіб з недостатнім утворенням гормонів і речовин, контррегуляторних відносно флогогенних (які зумовлюють запальну реакцію) БАР: катехоламінів, глікокортикоїдів, кортикотропіну, а також у людей з підвищеною чутливістю клітин-мішеней до дії біологічно активних речовин.

4.2.3. Алергічні реакції негайного типу

До реакцій негайного типу належать: анафілаксія (анафілактичний шок, феномен Овері), кропивниця, набряк Квінке, бронхіальна астма, сінна лихоманка, феномен Артюса — Сахарова та ін.

Портьє і Ріше в 1902 р. відкрили явище анафілаксії — стан зниженої стійкості до дії антигену, що настає в результаті імунізації. Анафілаксія є ефектом, протилежним профілаксії, тобто захисній дії імунізації. У наш час анафілаксію за характером утворення комплексу антиген — антитіло і властивостями імуноглобулінів виділяють як окремий тип алергічних реакцій.

***Анафілаксія** — це алергічна реакція негайного типу, що виникає при взаємодії антигену, що вводиться, з цитофільними антитілами, утворенні гістаміну, серотоніну, брадикініну й інших біологічно активних речовин, що призводять до загальних і місцевих структурних і функціональних порушень.*

Анафілактична реакція може бути генералізованою (анафілактичний шок) і місцевою (феномен Овері).

Анафілактичний шок у класичному експерименті відтворюється у морських свинок, сенсибілізованих кінською сироваткою. Мінімальна сенсибілізуюча доза сироватки дорівнює 10^6 мл (0,07 мкг білків), мінімальна завершальна доза приблизно в 10 разів більша. Через 5–10 днів після введення сенсибілізуючої дози у відповідь на завершальне введення антигену може розвиватися анафілактичний шок. Максимальна реакція спостерігається через 2 тижні після сенсибілізуючої ін'єкції.

Анафілактичний шок починається через короткий (півхвилини) інтервал після внутрішньовенного введення антигену. Морська свинка виявляє занепокоєння, скуйовджує шерсть, чхає і кашляє. Почухуючи передніми лапками ніс, тварина мовби намагається забрати щось, що заважає їй дихати. Тяжкість стану швидко наростає; дихання прискорюється, потім стає судомним. Відбувається мимовільна дефекація і сечовипускання. Морська свинка заточується, падає, розвиваються судоми. Через 5–10 хв після введення завершальної дози настає смерть. Якщо негайно зробити розтин, легені виявляються роздути-

ми, переповнені повітрям, що, на відміну від нормального стану, не спадаються після розсічення грудної клітки, що свідчить про бронхоспазм.

Механізм анафілактичного шоку полягає в тому, що після введення сенсибілізуючої дози антигену відбувається вироблення і поширення антитіл, зокрема IgE і IgG, по всьому організму. Антитіла сорбуються на клітинах органів і тканин, на тканинних базофілах. При введенні завершальної дози антиген потрапляє в кровотік, а відтіля в тканини різних органів, реагуючи з гуморальними антитілами і лімфоцитами. Оскільки імуноглобуліни сорбовані на тканинних базофілах, базофільних гранулоцитах та інших клітинах, починається масова їх дегрануляція, викид гістаміну, серотоніну, активація інших біологічно активних речовин.

Артеріальний тиск спочатку підвищується до 100–140 мм рт. ст., а потім зменшується. Знижується температура тіла, скорочується непосмугована м'язова тканина внутрішніх органів, останнє можна спостерігати при дії антигену на ізольовані органи, узяті від сенсибілізованої тварини. Скорочення ізольованої матки чи кишки при завершальній дії специфічного антигену відомо за назвою реакції Шульца — Дейла. Підвищується проникність судин, згущується кров, що характерно для багатьох видів шоку. Далі механізм шоку може розвиватися по «хибному колу».

Перебіг анафілактичного шоку у різних видів тварин різний. Розходження пов'язане насамперед з тим, який життєво важливий орган у даного виду тварин уражається більше за інші, тобто є «шоковим» (у собак, наприклад, відбувається спазм сфінктерів печінкових вен і застій крові в печінці). Спостерігається різке зниження артеріального тиску. У кролів головною ланкою в патогенезі шоку є спазм легеневих артерій і пов'язане з ним різке розширення правої половини серця.

Патогенез анафілактичного шоку в людини зумовлений вивільненням біологічно активних речовин (у тому числі й гістаміну) із гладких клітин, лейкоцитів, тромбоцитів. Поява в крові цих речовин викликає розширення периферичних судин, генералізоване збільшення судинної проникності, вихід частини плазми крові в інтерстиціальний простір, зменшення об'єму циркулюючої крові, падіння артеріального тиску, аритмії серця. Характерні також бронхоспазм і гіпоксія. Анафілактичний шок може виникнути у людей, сенсибілізованих до антибіотиків чи до отрути комах. Тяжкі розлади гемодинаміки у таких людей можуть розвитися за декілька секунд після парентерального введення відповідного антибіотика чи укусу комахи.

Кропивниця супроводжується появою сверблячих червоних плям або пухирів, що можуть зникнути протягом години після потраплян-

ня антигену в шкіру з навколишнього середовища чи з кровотока. Кропивниця в деяких людей розвивається після прийому таких харчових продуктів, як полуниця, а також лікарських препаратів. Після видалення антигену пухирі можуть зникнути протягом години.

Набряк Квінке інакше називають гігантською кропивницею, або ангіоневротичним набряком. На відміну від кропивниці, при набряку спостерігається локалізоване скупчення великої кількості ексудату в сполучній тканині та дермі, найчастіше в області повік, губ, зовнішніх статевих органів, а також на слизовій оболонці язика й гортані.

У деяких випадках у людей з набряком Квінке виявляється спадковий дефект інгібітору, загального для калікреїну і комплементу. У них спостерігається полегшена активація біологічно активних речовин, що може бути викликана не тільки комплексом антиген — антитіло, але й неімунними агентами, наприклад, холодом. Однак холод може викликати й алергічну реакцію шляхом індукції аутоалергенів.

При ***бронхіальній астмі*** у відповідь на дію алергену розвиваються спазм і набряк слизової оболонки бронхіол, гіперсекреція слизу, що накопичується в бронхах. Порушується вентиляція легень і газообмін, виникає тяжка задишка. Приблизно в 50 % випадків бронхіальну астму викликає компонент кімнатного пилу, що являє собою вуглевод — продукт природного чи бактеріального розпаду целюлози з бавовнику. Цей алерген відсутній у вуличному пилу і пилу порожніх будинків.

Бронхіальну астму можуть викликати й інші алергени, що містяться в повітрі (пилок рослин, злущений епідерміс, шерсть тварин), речовини, що потрапляють в організм парентерально, а також ентерально, в тому числі й лікарські препарати — ацетилсаліцилова кислота, антипірин, морфін та ін.

Вважають, що в імунологічній стадії бронхіальної астми велике значення мають IgE. Можливо, у хворих на бронхіальну астму спадково зумовлене утворення антитіл цього класу на ті антигени, на які в інших людей виробляються антитіла інших класів. У деяких хворих антитіла виявлені в бронхіолах, де цілком природно можуть реагувати з вдихуваним алергеном.

У біохімічній стадії бронхіальної астми важливу роль відіграють ацетил-холін, гістамін, брак $ПГЕ_1$, цАМФ (В.І. Пицький) та інші біологічно активні сполуки. Під впливом цих речовин відбувається спазм бронхіол, накопичення в'язкого слизу в їхньому просвіті і набряк слизової оболонки, що призводить до звуження і навіть перекриття просвіту бронхіол.

Має значення також зниження синтезу адреналіну і кортизолу — гормонів, контррегуляторних відносно ацетилхоліну і гістаміну.

До ***полінозів*** (від лат. pollen — пилок) належать сінна лихоманка і сінна астма, що за видом алергенів є пилковою алергією. Для цих захворювань характерний сезонний характер, а одним із проявів може бути сезонна нежить. Алергенами є пилок та ефірні олії рослин і дерев.

Бронхіальну астму, сінну лихоманку, кропивницю, набряк Квінке раніше зараховували до атопій — алергічних реакцій, що виявляли переважно в людини й при виникненні яких важливе значення мають конституційні особливості організму («атопія» дослівно — дивна хвороба).

4.2.4. Алергічні реакції сповільненого типу

Сироваткова хвороба. Пірке і Шик у 1905 р. описали патологічні явища, що виникають іноді у хворих після парентерального введення з лікувальною метою чужорідної сироватки. На шкірі і слизовій оболонці з'являються висип, набряк. Відчувається нездужання, головний біль, біль у суглобах, м'язах. Підвищується температура тіла, з'являється протеїнурія, порушується функція серця. Захворювання може виникнути не тільки після повторного введення сироватки, але й після первинного одноразового її введення. Це буває при введенні великої кількості сироватки, білки якої зберігаються в тканинах до появи антитіл проти неї. Взаємодія гетерогенних сироваткових білків і антитіл, що виробилися, й зумовлює зміни в шкірі і внутрішніх органах. Звичайно симптоми хвороби через кілька днів проходять.

До алергічних реакцій сповільненого типу належать реакції, опосередковані не гуморальними факторами антитілами, а клітинними, у першу чергу Т-лімфоцитами (субпопуляціями кілерів) і медіаторами гіперчутливості сповільненого типу (ГСТ).

Клітинні реакції сповільненого типу існують в організмі насамперед для імунологічного нагляду за антигенним складом організму й елімінації мутантних клонів соматичних клітин власного організму. Тому такі реакції спостерігаються при аутоалергічних захворюваннях, відторгненні гомотрансплантатів.

Туберкулінова реакція. Класичним прикладом гіперчутливості сповільненого типу є туберкулінова реакція. У місці введення туберкуліну ознаки реакції з'являються тільки через кілька годин. Максимуму виразності реакція досягає через 48–72 год. Розвивається запалення, що супроводжується інфільтрацією тканини лейкоцитами, набряком і гіперемією. Можливий некроз тканин.

Алергічні реакції сповільненого типу спостерігаються також при сифілісі, грибкових, паразитарних захворюваннях, вірусних інфекціях. Реакції сповільненого типу можуть бути викликані хімічними речовинами. Якщо контакт із хімікатом відбувається через шкіру, роз-

вивається контактний дерматит. Контактний дерматит спостерігається при дії речовин, що містяться у фарбах, милах, смолах дерев, лаках, гумі, металах, а також у злаках, бур'янах, насінні бавовнику й інших рослин.

При алергії сповільненого типу можуть вироблятися також гуморальні антитіла, оскільки імунологічна відповідь проти більшості антигенів йде обома шляхами одночасно — через В- і Т-лімфоцити. При туберкульозі, наприклад, виробляються гуморальні антитіла, рівень яких може мати діагностичне значення.

При цих захворюваннях відбуваються процеси, пов'язані зі скасуванням імунологічної толерантності (аутоімунні хвороби, імунодефіцити).

4.2.5. Аутоімунні захворювання

Аутоімунні захворювання *— це хвороби, при яких істотна патогенетична роль належить антитілам чи ефекторним (сенсибілізованим) лімфоцитам, що мають спорідненість до тканинних антигенів даного організму.*

Імунологічна система здійснює суворий контроль за внутрішнім гомеостазом організму, фізіологічною відповідністю окремих клітин і систем, їх взаємодією в забезпеченні загального процесу життєдіяльності. Головним при цьому є імунологічний ефект супресії — заборона реакції на «своє».

Однак зміна антигенної структури тканин, їх фізіологічна чи патологічна деградація, у результаті якої утворюються антигени, а також порушення різних ланок у системі імунітету, наприклад, у результаті соматичних мутацій імунокомпетентних клітин, призводить до розвитку аутоімунітету — реакції імунної системи проти власних тканин.

Виникнення аутоімунних процесів може бути опосередкованим (у результаті травм, інфекційного чи іншого захворювання) чи безпосереднім, — пов'язаним з дисфункцією Т-супресорів і розвитком цитотоксичного контролю імунної системи антигенів власних тканин. У результаті накопичення ліків деякі власні тканини можуть набувати чужорідних антигенних властивостей (ліки — тканина), потрапляючи під імунологічний контроль організму.

У виникненні аутоімунних хвороб значна роль належить генетичним факторам. Майже всі аутоімунні захворювання пов'язані зі зміною головного комплексу гістосумісності. Аутоімунні захворювання частіше зустрічаються у жінок. З віком частота аутоімунних захворювань збільшується.

Перелік аутоімунних захворювань викликає тривогу: ревматизм, при якому страждають серце і суглоби; ревматоїдний артрит, що уражає периферичні суглоби; розсіяний склероз, при якому уражається мієлін (речовина оболонки нервових волокон); міастенія гравіс, мішенню якої є молекули — рецептор найважливішого нервового медіатора — ацетилхоліну; одна з форм юнацького діабету, внаслідок якої руйнуються клітини, які синтезують інсулін; системний червоний вовчак, що атакує ДНК, кровоносні судини, шкіру і нирки. Існують аутоімунні ураження крові, печінки, нирок.

Попередження алергії. Десенсибілізація. Попередити розвиток алергічних захворювань можна ізоляцією організму від потенційного антигену, пригніченням синтезу антитіл, проведенням специфічної десенсибілізації за Безредкою, інактивацією біологічно активних сполук і захистом клітин від їхнього впливу.

Специфічна десенсибілізація за Безредкою, що дає можливість на деякий час звільнити організм від антитіл проти даного антигену, хоча і неповністю. Десенсибілізацію проводять невеликими дозами антигену, які не викликають тяжких реакцій. Дози вводять повторно через певні інтервали часу, протягом яких в організмі інактивуються біологічно активні сполуки. При досягненні зв'язування антитіл, достатнього для того, щоб чергове введення антигену не супроводжувалося реакцією, можна ввести основну дозу антигену. Найчастіше необхідність у десенсибілізації за Безредкою виникає при введенні чужорідних лікувальних сироваток.

Базисні поняття (визначення)

Алергія — стан патологічно підвищеної реакції організму на речовини антигенної і гептенної природи, що пов'язаний із перебудовою імунної системи і супроводжується розпадом функцій органів-мішеней.

Глава 5.

ПАТОЛОГІЧНА ФІЗІОЛОГІЯ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ

***Сполучна тканина** — це комплекс клітин, волокон і основної речовини, що об'єднуються спільністю походження і функцій, які вони виконують.*

У вивчення функцій і структури сполучної тканини великий внесок зробили І.І. Мєчніков, О.О. Максимов, О.О. Заварзін, Л.А. Ашпоф. Особлива заслуга в цьому належить О.О. Богомольцю, який першим запропонував назвати сполучну тканину «фізіологічною системою сполучної тканини». Найхарактернішими ознаками цієї системи є універсальність, гетерогенність і висока пристосовуваність (А.В. Шехтер).

Універсальність визначається значним поширенням сполучної тканини в організмі: вона утворює строму внутрішніх органів, основу шкіри, серозної і синовіальної оболонок, зв'язок, сухожилків, апоневрозів, оболонок м'язів і нервів, бере участь в утворенні судинної стінки.

Гетерогенність зумовлена різноманітними проявами особливостей клітин і міжклітинних компонентів сполучної тканини. Три типи клітин і волокнистих структур, кілька типів глікозаміногліканів — все це робить нескінченною кількість комбінацій, які можуть виникнути при патології сполучної тканини. Крім того, всі клітини сполучної тканини здатні до розмноження і диференціації, що зумовлює наявність у тканинах клітин різного ступеня зрілості і функціональної активності (наприклад, моноцитарний ряд: стовбурні клітини, монобласти, моноцити). Все це створює величезний резерв, який може бути мобілізований для пластичних та інших цілей, наприклад, при загоюванні ран.

З гетерогенністю сполучної тканини поєднується незвичайна різноманітність її функцій. О.О. Богомолець розрізняв пластичну, захисну, трофічну та опірну функції. До них додалася ще одна — морфогенетична, суть якої полягає в тому, що сполучна тканина є не лише субстратом для прикріплення клітин («просторовий орієнтир»), а й впливає на диференціацію клітин та їх морфогенез. Припускають,

що в колагенових волокнах є поліпептидні ділянки, які передають клітинам, що з ними контактують, сигнали, які специфічно впливають на їх метаболізм і рухову активність. Взаємовідносини між елементами сполучної тканини здійснюються за принципом зворотного зв'язку. За нормальних умов це забезпечує адекватність відповідей, а під час патології — високу *пристосованість* і надійність.

Регуляція функцій сполучної тканини здійснюється на всіх рівнях організації — на рівні клітини, органа, організму. На клітинному рівні мають значення міжклітинні контакти, ефекторні речовини, тісно пов'язані з мембраною клітини, а також медіатори, які виділяються у міжклітинний простір: лімфокіни моноцитів, фібробластів, тканинних базофілів. Окрім специфічних медіаторів, для яких на клітинних мембранах є відповідні рецептори, існують ще неспецифічні — простагландини, мурамідаза, фібронектин, протеази.

Ауторегуляція «внизу», що грунтується на кооперативних взаємодіях між клітинами, доповнюється ендокринною та нервовою регуляцією, побудованою за ієрархічним принципом (зверху вниз). У цьому важливу роль відіграє гормон передньої частки гіпофіза — соматотропін. Він стимулює розмноження клітин сполучної тканини й синтетичні процеси в них. Водночас кортикотропін і глюкокортикоїди пригнічують проліферацію, спричиняють передчасну диференціацію і дозрівання фібробластів, що супроводжується порушенням колагеногенезу. Роль інсуліну в регуляції структури і функції сполучної тканини полягає в тому, що він прискорює обмін гіалуронової кислоти та хондроїтинсульфату, чим пояснюються порушення сполучної тканини взагалі і судинної стінки зокрема при цукровому діабеті (діабетична ангіопатія).

Порушення регуляції системи сполучної тканини також можуть відбуватися на будь-якому рівні. В самій сполучній тканині можуть порушуватися ауторегуляторні відносини, що склалися, її зв'язки з клітинами паренхіми. Порушення може виявитися переважно в тому чи іншому органі (в суглобах при ревматизмі, у шкірі при системному червоному вовчаку). Нарешті, порушення регуляції сполучної тканини може виявитись у всіх органах і в організмі в цілому (розростання кісток при акромегалії і слизовий набряк при гіпофункції щитовидної залози).

Стан сполучної тканини відіграє важливу роль у процесі старіння. Свого часу О.О. Богомолець зазначав, що «старіння починається саме із сполучної тканини». Причину старіння він вбачав у фізико-хімічних змінах її макромолекулярних компонентів — «дозріванні клітинних колоїдів міцелоїдів, перетворенні їх на преципітати й флокуляти,

що утворюють біологічно інертні включення, які гальмують життєдіяльність клітин».

Сучасні дослідження показали, що з віком у сполучній тканині справді відбуваються зміни, які порушують її трофічну, захисну та інші функції. У шкірі, сухожилках, хрящовій тканині, аорті зменшується кількість клітин, їх розмір, а також розмір ядер. Розмноження фібробластів, наприклад при запаленні, у людей похилого віку, сповільнене. У волокнистих структурах вікові зміни виявляються збільшенням кількості поперечних зв'язків між волокнами колагену. Колаген із надмірною кількістю макромолекулярних зшивок набуває нових властивостей. Він стає стійкішим проти температурних впливів, знижується його розчинність, здатність зв'язувати воду. Метаболічно стабільний у нормі, колаген стає дедалі інертнішим. Сповільнюється його самовідновлення, що неминуче призводить до накопичення в молекулах нових помилок. В основній речовині зменшується кількість гіалуронової кислоти, що, мабуть, знижує здатність організму з віком зв'язувати воду. Водночас збільшується кількість хондроїтинсульфату в судинній стінці.

Останнє сприяє кальцифікації судин, оскільки сульфатовані глікозаміноглікани споріднені з іонами кальцію.

Захисна функція сполучної тканини виявляється в тому, що, будучи структурним елементом шкіри, слизової оболонки, фіброзних капсул, а також спеціалізованих бар'єрів (глія в гематоенцефалічному бар'єрі), вона виконує роль механічної перешкоди. Клітинами сполучної тканини визначається така форма захисту, як фагоцитоз (макрофаги, фібробласти), а також здатність відокремлювати ушкоджену тканину від нормальної (грануляційний вал). Нарешті, клітини беруть участь в імунній відповіді.

О.О. Богомолець був першим, хто повною мірою оцінив захисну роль сполучної тканини, яка, як правило, поєднується з більш тяжким перебігом хвороб: повільно загоюються рани, гірше зростаються кістки після перелому. Все це дало змогу припустити, що впливом на сполучну тканину можна погіршити або полегшити перебіг хвороби. Треба було лише знайти спосіб стимулювання її функції. Певних результатів можна було б досягти такими методами, як лікувальна фізкультура, масаж, інсоляція, дієта. Однак О.О. Богомолець мав на увазі специфічну вибіркову стимуляцію всіх елементів сполучної тканин, де б вони в організмі не перебували. Цього було досягнуто імунологічним шляхом, тобто введенням людям сироватки, добутої після імунізації тварин (коней) органами, багатими на сполучну тканину (кістковий мозок, селезінка). Ця сироватка дістала скорочену назву

«АЦС» — антиретикулярна цитотоксична сироватка — і була детально вивчена О.О. Богомольцем та його учнями, а потім застосована в клініці.

Було встановлено, що ефект АЦС залежить від її дози. Великі дози сироватки справляли цитотоксичну дію, тобто руйнували клітини сполучної тканини, малі — виявляли стимулюючий ефект. Це виражалося в підвищенні обміну речовин у макрофагоцитарних елементах тканини та активації фагоцитозу, збільшенні титру протимікробних антитіл, нормалізації водно-мінерального і ліпідного обміну. Активація ферментних процесів дає змогу сполучній тканині звільнятися від баластних речовин, які накопичуються у ній при різних захворюваннях обміну речовин, а також у процесі старіння. При цьому можуть утворюватися речовини, які виявляють неспецифічний вплив на клітини організму і мають загальний стимулюючий ефект.

Клітини сполучної тканини. До клітин сполучної тканини належать фібробласти, макрофаги (гістіоцити), тканинні базофіли (тучні клітини).

Фібробласти — основні клітини сполучної тканини. З життєдіяльністю їх пов'язані утворення і виділення в середовище основної міжклітинної речовини (глікозаміногліканів), а також синтез і секреція волокнистих структур (колагену, еластину, ретикуліну). Спадкові і набуті порушення синтетичної функції фібробластів лежать в основі мукополісахаридозів та інших дифузних уражень сполучної тканини.

Макрофаги. Головною функцією цих клітин є фагоцитоз. Всі макрофаги походять від стовбурної гемопоетичної клітини кісткового мозку. У вигляді моноцитів вони заносяться течією крові в різні органи і тут, залежно від клітинного оточення, набувають фенотипових особливостей. У печінці такі клітини називаються зірчастими ретикулоендотеліоцитами, в легенях — альвеолярними фагоцитами, в серозних порожнинах — плевральними та перитонеальними макрофагами, в кістковій тканині — остеокластами, в нервовій тканині — астроцитами.

При деяких структурних і функціональних особливостях цих клітин їм властива висока фагоцитарна і метаболічна активність. У цитоплазмі макрофагів міститься велика кількість вакуоль і фагосом зі значним вмістом ферментів. На поверхневих мембранах цих клітин є рецептори, контакт з якими різних речовин, у тому числі й антигенів, викликає збудження клітин. При цьому вони можуть викидати в середовище різні ферменти (колагеназу, еластазу), а також антибактеріальні речовини (лізоцим).

Макрофаги виробляють спеціальні речовини, які за аналогією до лімфокінів називають монокінами. *Монокіни* впливають на інші

клітини, які перебувають поблизу (мікрооточення): активність одних стимулюють, інших — пригнічують. У цьому полягає важлива роль макрофагів при запаленні.

Усі макрофаги виконують єдину функцію — очищення організму від шкідливих і чужорідних речовин, якими можуть бути мертві або живі клітини, в тому числі й пухлинні, бактерії, віруси, продукти відпрацьованої тканини, антигени, лікарські речовини, гормони, мікроагрегати фібрину тощо. Все, що потрапляє в клітину, піддається тут біотрансформації, а потім виводиться, в тому числі й із секретами (жовчю, слиною, потом).

Радіонуклідне дослідження *фагоцитарного кліренсу*, тобто швидкості очищення організму від будь-якої речовини (наприклад, оксиду торію у вигляді колоїду), показало, що в нормі очищення відбувається за певний час (фагоцитарний індекс). Фагоцитарний індекс використовується для вивчення потужності системи мононуклеарних фагоцитів при різних ушкодженнях (травма, опік, хірургічне втручання). При гіпоксії печінки (в нормі її фагоцитарна активність становить близько 80 % загальної) фагоцитарний кліренкс різко знижений. Відомо, що блокада цієї системи будь-яким індиферентним колоїдом, наприклад тушшю, знижує резистентність організму до травми, а стимуляція її естрогенами, холіном, зимозаном, АЦС підвищує стійкість організму.

У разі патології системи макрофагів порушується її головна функція — здатність захоплювати і перетравлювати чужорідні і шкідливі для організму речовини. У клініці відома група хвороб, які називають хворобами накопичення.

Тканинні базофіли містять у цитоплазмі гранули, які метахроматично забарвлюються аніліновими барвниками. В гранулах містяться високоактивні речовини — гістамін, гепарин, серотонін (у щурів). Гістамін у клітинах представлений неактивною формою, оскільки зв'язаний з білково-гепариновим комплексом. Більшість гістаміну міститься у тканинних базофілах сполучної тканини і базофільних гранулоцитах крові; на 10^6 клітин крові припадає 20–30 мкг гістаміну.

Звільнення гістаміну з гранул (дегрануляція) відбувається під впливом лібераторів — речовин низькомолекулярної (моноаміни, заміщені ароматичні аміни, тубокурарин, морфін) і високомолекулярної природи (декстрани, пептони, протеолітичні ферменти, отрути, комплекси антиген — антитіло). Процес дегрануляції відбувається активно, з використанням АТФ.

Гістамін, що звільнився з гранул тканинних базофілів, зумовлює характерні зміни в тканинах — бронхоспазм, розширення судин і збільшення проникності їхньої стінки.

Основна речовина сполучної тканини. Найважливішим компонентом сполучної тканини є основна міжклітинна речовина, або матрикс, яка складається переважно з глікозаміногліканів (мукополісахаридів). Останні є високомолекулярними полісахаридами, до складу яких входять аміноцукри, залишки глюкуронової, сіалових кислот, аніони сірчаної та оцтової кислот.

У сполучній тканині є 9 типів глікозаміногліканів, які відрізняються один від одного набором аміноцукрів (галактозамін, глюкозамін), наявністю або відсутністю сульфатних груп (сульфатовані і несульфатовані глікозаміноглікани), типом заміщення в аміногрупі тощо. Спільним для них є те, що полісахаридні ланцюги з приблизно однаковою молекулярною масою прикріплюються до одного білкового стрижня, формуючи, таким чином, великі полімерні молекули — протеоглікани.

Структура глікозаміногліканів змінюється залежно від виду тканини (шкіра, хрящ, рогівка, склоподібне тіло тощо).

Біологічне значення глікозаміногліканів не обмежується тим, що вони є «мастильним», «склеювальним» і «опорним» матеріалом. Ці біополімери, що, легко утворюючи комплекси з іншими молекулами, можуть затримувати і вивільняти різні речовини, в тому числі чужорідні й токсичні. Структура і хімічна організація глікозаміногліканів така, що вони можуть утворювати впорядковані сітки з порами певного розміру, які забезпечують селективну проникність для різних речовин (молекулярне сито). Саме в цьому полягає їхня бар'єрна роль. Глікозаміноглікани можуть зв'язувати величезну кількість води (близько 500 молекул на одну макромолекулу). Порушення цієї властивості може призвести до зневоднення або, навпаки, до надмірного накопичення води (мікседема).

Місцем синтезу глікозаміногліканів є фібробласти. Цей процес каталізується специфічними ферментами — глікозилтрансферазами, від активності яких залежить швидкість складання полісахаридних ланцюгів і чергування в них глікозильних залишків.

Глікозаміноглікани характеризуються інтенсивним метаболізмом. Наприклад, період півжиття гіалуронової кислоти (одного з глікозаміногліканів) становить 2–4 дні. Деградація глікозаміногліканів відбувається переважно в клітинах (макрофагах). Головну роль у цьому відіграють лізосомні ферменти — екзо- та ендоглікозидази, сульфогідролази й, можливо, протеази.

Патологія глікозаміногліканів полягає в порушенні їх синтезу, розпаді того чи іншого з них. Описані деякі хвороби (синдроми), які об'єднані під назвою мукополісахаридозу. Найхарактернішим для цих хвороб є накопичення глікозаміногліканів у клітинах і водночас збільшене виділення їх з екскрементами. Клітини мезенхіми й паренхіми

виявляються переповненими глікозаміногліканами, які не катаболізуються, що може закінчитись їх загибеллю. Причиною цих хвороб є дефіцит ферментів, потрібних для деградації глікозаміногліканів.

Дослідження in vitro фібробластів людей, що хворіють на мукополісахаридоз, показало, що мічені радіоактивними речовинами попередники глікозаміногліканів засвоюються клітинами, але повільно виводяться з них. Навіть після триденного перебування в культуральній рідині 70 % радіоактивної мітки залишається всередині клітини. Місцем накопичення глікозаміногліканів є лізосоми. Якщо в середовище, де культивуються ці фібробласти, внести нормальні клітини, то швидкість катаболізму глікозаміногліканів збільшиться. Очевидно, нормальні клітини виділяють якісь речовини, які здатні проникати в дефектну клітину і виправляти цей дефект. Такими коригуючими речовинами є лізосомні ферменти. Дефіцит цих ферментів має спадковий характер.

У зв'язку з тим, що в тканинах людини є кілька типів глікозаміногліканів (хондроїтинсульфати, гепарин і гепаринсульфат, кератансульфат, гіалуронова кислота) і катаболізм кожного з них визначається специфічним ферментом, то хвороби накопичення диференціюють на кілька нозологічних одиниць. Наприклад, при накопиченні в клітинах і гіперекскреції дерматансульфату і гепаринсульфату (низька або нульова активність глюкуронідази й гіалуронідази) виникає синдром Гурлер; при накопиченні хондроїтинсульфату і кератинсульфату (дефект ферменту галактозамін-6-сульфат-сульфатази) — синдром Маркіо. Обидва синдроми (і подібні до них) характеризуються грубими змінами рис обличчя, деформацією скелета, множинними дизостозом, гепатоспленомегалією. При синдромі Маркіо спостерігається ураження скелета, карликовість, малорухомість суглобів, недостатність клапана аорти, помутніння рогівки.

Другим нефібрилярним компонентом основної речовини є глікопротеїди — полімери, які складаються з білкового стрижня і ковалентно зв'язаних з ним вуглеводних компонентів. Моносахаридними складовими частинами глікопротеїдів є гексози, пентози та аміноцукри. Кількість вуглеводних ланцюгів може бути різною — від одиниць до сотень. Важливим компонентом глікопротеїдів є сіалові кислоти. При ферментативному відщепленні цих кислот властивості глікопротеїдів змінюються, тривалість напіврозпаду їх різко скорочується.

Значення глікопротеїдів дуже велике Їх поділяють на три групи: функціональні (ферменти, гормони), інтегровані (в мембранах) і структурні. Йдеться про структурні глікопротеїди. Вони утворюються у фібробластах, звідки виходять в оточуюче середовище. Туди ж виходять еластинові й колагенові білки (проеластин, проколаген). Подаль-

ше дозрівання цих фібрилярних білків значною мірою визначається наявністю в середовищі глікопротеїдів. Такі морфологічні особливості, як діаметр фібрил, їх розміщення, орієнтування у просторі, відношення між еластиновими й колагеновими нитками, пов'язані з кількістю і якістю структурних глікопротеїдів. Зміна синтезу структурних глікопротеїдів позначається на регенерації і, зокрема, на загоюванні ран, має значення при атеросклерозі, нефриті та інших захворюваннях.

Структурні глікопротеїди викликають інтерес і щодо їх імунності. Важливо встановити, які компоненти сполучної тканини можуть бути джерелом антигенів при аутоімунних захворюваннях, у тому числі й при дифузних ураженнях сполучної тканини. При парентеральному введенні кролям очищених структурних глікопротеїдів у крові з'являються специфічні антитіла. Цими речовинами можна індикувати алергічні реакції сповільненого типу у щурів і у гвінейських свинок. Іноді антитіла проти структурних глікопротеїдів виявляються й у людини. Слід зазначити, що глікопротеїди дуже поширені в природі і, зокрема, містяться в мембранах мікроорганізмів. Тому антитіла, які в людини утворюються внаслідок інфекції, можуть взаємодіяти з глікопротеїдами власної сполучної тканини.

Порушення волокнистих структур сполучної тканини. Структурним компонентом сполучної тканини є колагенові волокна, які складаються переважно з колагену. Основна функція колагену — підтримувати специфічну структуру органів і тканин у процесі розвитку організму. Здатність колагену впорядковувати і стабілізувати клітинні комплекси, з якими він контактує, визначається тим, що він сам ретельно впорядкований і стабільний.

Біосинтез колагену здійснюється у фібробластах і клітинах непосмугованої м'язової тканини відповідно до генетичного коду. Інформація, що передається через мРНК, реалізується у рибосомах у вигляді поліпептидних ланцюгів, які потім у цитоплазмі зазнають певних перетворень, після чого вже позаклітинно утворюється зрілий нерозчинний колаген. Порушення кожного з цих етапів може виявитись у вигляді різних захворювань сполучної тканини спадкового і неспадкового характеру. Мутація гена, який кодує синтез колагену, може змінити амінокислотний профіль первинного поліпептидного ланцюга, а це, в свою чергу, може позначитись на міцності його фібрил. Слід зазначити, що колаген відрізняється особливим співвідношенням амінокислот і їх розміщенням у ланцюгу. З усіх амінокислот третина припадає на гліцин, який займає кожне третє місце в поліпептидному ланцюгові. Порушення генетичного коду, дефіцит гліцину або відповідного ферменту можуть призвести до порушення синтезу всієї молекули колагену.

Первинні поліпептидні ланцюги (α-ланцюги), що утворилися в рибосомах, далі проходять ще кілька етапів, чотири з яких можна назвати критичними, оскільки порушення саме їх найчастіше призводить до патологічних наслідків.

Перший етап — *гідроксилування лізину і проліну* — приєднання до названих амінокислотних залишків ОН-груп потрібне для того, щоб між трьома первинними амінокислотними ланцюгами, що об'єднані між собою, виникли ковалентні зв'язки і почалася спіралізація потрійної молекули.

На цьому етапі необхідна наявність активних лізин- або пролінгідроксилази й кофактора аскорбінової кислоти.

Другий етап — *утворення альдегідних групувань* унаслідок дезамінування лізину й оксилізину. Альдегідні групи двох сусідніх α-ланцюгів, взаємодіючи між собою, утворюють поперечні ковалентні зв'язки, потрібні для подальшої стабілізації молекул колагену, особливо там, де одна фібрила закінчується і починається друга й де вони приблизно на 1/4 довжини накладаються одна на одну. На другому етапі синтезу потрібна наявність лізиноксидази і міді як кофактора.

Третій етап — *гліколізування колагену*. Молекула колагену завжди містить деяку кількість вуглеводів у вигляді глюкози або глікозилгалактози, приєднаних до гідроксилізину. Реакція каталізується двома ферментами — галактозилтрансферазою і глікозилтрансферазою. Значення приєднання вуглеводів ще не з'ясоване. Очевидно, воно відіграє роль у транспорті готових молекул з фібробластів у міжклітинний простір, в їх укладанні й подальших конформаційних змінах.

Четвертий етап — *секреція колагену в інтерцелюлярний матрикс*. Після того, як колаген пройшов перші етапи синтезу і утворились потрійні спіралі, останні покидають клітини. Цей процес ускладнюється, якщо порушене гідроксилування проліну та лізину.

Контроль за синтезом колагену здійснюється на всіх його етапах. У рибосомах цей процес обмежується кількістю вільного оксипроліну. На наступних етапах він залежить від специфічних ферментів, які забезпечують гідроксилування та глікозилування.

На ступінь внутрішньоклітинного синтезу колагену впливає також його кількість, яка міститься поза клітиною. У цьому певне значення мають поліпептиди проколагену, які відщеплюються при його дозріванні. Їх вплив на синтез колагену в клітині має зворотну залежність, тобто чим більше поліпептидів поза клітиною, тим менший синтез.

З неспецифічних факторів, які впливають на синтез колагену, слід назвати іони кальцію, заліза, α-кетоглутарат, аскорбінову кислоту. Цинга (скорбут) завжди асоціюється з порушенням колагенового

метаболізму. В клітинних культурах скорбутних тварин накопичується незрілий колаген. Той факт, що для реакції гідроксилування потрібен α-кетоглутарат, свідчить про зв'язок між синтезом колагену й енергетикою клітини.

Колаген — невід'ємна частина міжклітинної речовини. Хоч його взаємозв'язок з іншими речовинами, що містяться тут, ще повністю не вивчений, відомо, що структурно-функціональна роль колагену, його участь у метаболізмі залежать від середовища, в якому він перебуває, тобто від взаємозв'язку з глікозаміногліканами та глікопротеїдами.

У регуляції синтезу колагену беруть участь також гормони. В експериментах із застосуванням радіонуклідів показано, що у гіпофізектомованих тварин синтез колагену знижується. Крім того, знижується опір сухожилків до розтягу.

Молекулярна гетерогенність колагену. Подібно до того, як існує кілька типів гемоглобіну, є і кілька генетично детермінованих типів колагену. Це зумовлено тим, що в нормі у фібробластах синтезується п'ять первинних поліпептидних ланцюгів: α_1(I), α_1(II), α_1(III), α_1(IV) та α_2, які відрізняються один від одного набором амінокислот та іншими ознаками. Так, якщо в осі α_1(I)-ланцюга гідроксиловано лише 5 з 30 залишків лізину, то в α_1(II)-ланцюга — 23 з 26. Від цього, в свою чергу, залежить кількість зв'язаних вуглеводів. Різна комбінація п'яти первинних ланцюгів у триспіральних молекул зумовлює виникнення чотирьох типів колагену.

Молекулярна організація колагену відповідає функціональному навантаженню, яке він має в певному органі. Так, сухожилки відчувають навантаження розтягом, тому складаються з паралельних товстих пучків колагену типу I. Хрящова тканина піддається великому стисканню, внаслідок чого архітектоніка колагену в ній інша: тонкі нитки колагену типу II мають тривимірну просторову конфігурацію і тісно зв'язані з глікопротеїдами. Шкіра і кровоносні судини повинні мати властивість розтягуватися в усіх напрямках, тому комбінація колагену типу I і типу III тут є оптимальною. Молекулярна структура колагену типу IV така, що забезпечує головну функцію базальної мембрани — проникність.

Розподіл типів колагену в органах може змінюватись у разі патології. Так, фібробласти або клітини непосмугованої м'язової тканини внаслідок мутації починають синтезувати «не свій» колаген. Наприклад, при такому спадковому захворюванні сполучної тканини, як синдром Елерса — Данлоса, у шкірі, аорті та кишках зовсім немає колагену типу III. При іншому спадковому захворюванні — недосконалому остеогенезі (osteogenesis imperfecta) — у кістковій тканині виявляєть-

ся колаген типу III, тоді як у нормі його немає. Обидва захворювання характеризуються різким порушенням біохімічних властивостей сполучної тканини.

Поява в тканинах не властивих для них типів колагену спостерігається у разі впливу різних патогенних факторів на посттрансляційні етапи його біосинтезу. При атеросклерозі, наприклад у стінці судин, різко зменшується кількість властивого для неї колагену типу III. У запалених тканинах, особливо в стадії проліферації, збільшується кількість фетального колагену типу III. Можливо, в цьому виявляється диференціація клітин грануляційної тканини і наближення їх за біосинтетичними можливостями до ембріональної тканини. Нарешті, патологія колагену може виникнути внаслідок того, що порушується співвідношення між ним та іншими елементами сполучної тканини (кислими глікозаміногліканами, глікопротеїдами), які справляють модулюючий вплив на конформацію колагену.

Розпад колагену. В нормі колаген характеризується відносно низькою інтенсивністю обміну. Період напіврозпаду різних типів колагену коливається від кількох днів до року. У розпаді колагенових білків головну роль відіграє спеціальний фермент колагеназа, який розщеплює молекули колагену на дві неоднакові частини. Подальший розпад відбувається під впливом звичайних протеолітичних ферментів, які не впливають на нативний колаген.

Антигенні властивості колагену. Зрілий колаген не виявляє вираженої антигенної дії. Для того, щоб одержати імунну відповідь, треба разом з колагеном ввести тварині ад'ювант Фрейда. Щодо цього проколаген активніший. Це пояснюється тим, що молекули проколагену на обох своїх кінцях мають неспіралізовані ділянки (16 амінокислотних залишків на амінному кінці і 25 — на карбоксильному) — телопептиди. Є припущення, що саме вони несуть на собі детермінантні групи. Цих груп у зрілому колагені немає, оскільки його дозрівання поза клітиною обов'язково поєднане з ферментативним відщепленням телопептидів. Можливо, при денатурації колагену, наприклад лізосомними ферментами, відкриваються інші детермінанти α-ланцюгів і колаген набуває високої антигенності.

Базисні поняття (визначення)

Глікозаміноглікани (мукополісахариди) — це високомолекулярні полісахариди, до складу яких входять аміноцукри, залишки глюкуронової кислоти, сіалових кислот, аніони сірчаної та оцтової кислоти.

Глікопротеїди — нефібрилярні компоненти основної речовини, які складаються з білкового стрижня і ковалентно зв'язаних з ним вуглеводних компонентів.

Колаген — невід'ємна частина міжклітинної речовини. Структурно-функціональна роль колагену, його участь у метаболізмі залежать від взаємозв'язку з глікозаміногліканами, глікопротеїдами, а також із гормонами.

Сполучна тканина — це комплекс клітин, волокон і основної речовини, які об'єднуються спільністю походження і функцій, які виконують.

Фібробласти — основні клітини сполучної тканини.

5.1. Дифузні захворювання сполучної тканини

Дифузні захворювання сполучної тканини сьогодні називають ревматичними хворобами. До певного часу їх називали «колагенозами» (П. Клемпер, 1942), що не відображало їх змісту. При ревматичних хворобах уражується вся система сполучної тканини і судин у зв'язку з порушенням імунологічного гомеостазу (хвороби сполучної тканини з імунними порушеннями). До групи цих хвороб належать: ревматизм, ревматоїдний артрит, хвороба Бехтерєва, системний червоний вовчак, системна склеродермія, вузликовий періартеріїт, дерматоміозит.

Ураження сполучної тканини при ревматичних хворобах проявляється у вигляді системної прогресуючої дезорганізації та складається з чотирьох фаз: мукоїдного набухання, фібриноїдних змін, запальних клітинних реакцій і склерозу. Однак кожне із захворювань має свої клітинно-морфологічні особливості у зв'язку з переважною локалізацією змін у тих чи інших органах і тканинах. Перебіг захворювань хронічний та хвилеподібний.

Етіологія ревматичних хвороб ще недостатньо вивчена. Велике значення надають інфекції (віруси) генетичним факторам, які визначають порушення імунологічного гомеостазу, впливу деяких фізичних факторів (охолодження, інсоляція) і ліків (медикаментозна непереносимість).

В основі патогенезу ревматичних хвороб лежать імунопатологічні реакції — реакції гіперчутливості як негайного, так і сповільненого типу.

Ревматизм (хвороба Сокольського — Буйо) — інфекційно-алергічне захворювання з переважним ураженням серця і судин, хвилеподібним перебігом, періодами загострення (атаки) та стихання (ремісії). Чергування атак і ремісій може продовжуватися багато місяців та навіть років; іноді ревматизм має прихований перебіг.

Етіологія. У виникненні та розвитку захворювання доведено роль β-гемолітичного стрептокока групи А, а також сенсибілізації організму стрептококом (рецидиви ангіни). Певне значення надається віковим і генетичним факторам (ревматизм — полігенно успадковане захворювання).

Патогенез. При ревматизмі виникає досить складна і різнорідна імунна відповідь (реакції гіперчутливості негайного та сповільненого типу) на різноманітні антигени стрептокока. Основне значення надається антитілам, які перехресно реагують з антигенами стрептокока й антигенами тканин серця, а також клітинним імунним реакціям. Деякі ферменти стрептокока виявляють здатність до протеолітичного впливу на сполучну тканину і сприяють розщепленню комплексів глікозаміногліканів із білками в основній речовині сполучної тканини. В результаті імунної відповіді на компоненти стрептокока і на продукти розпаду власних тканин у крові хворих з'являється широкий спектр антитіл та імунних комплексів, створюються передумови для розвитку аутоімунних процесів. Ревматизм приймає характер безперервно рецидивуючого захворювання з рисами аутоагресії.

Морфогенез. Структурну основу ревматизму складають системна прогресуюча дезорганізація сполучної тканини, ураження судин, особливо мікроциркуляторного русла, та імунопатологічні процеси. Ці процеси найбільш виражені у сполучній тканині серця (частіше в основній речовині клапанного і пристінкового ендокарда і значно менше — листків серцевої сорочки), де можна простежити всі фази її дезорганізації: мукоїдне набухання, фібриноїдні зміни, запальні клітинні реакції та склероз.

Мукоїдне набухання є поверхневою і оборотною фазою дезорганізації сполучної тканини і характеризується посиленням метахроматичної реакції на глікозаміноглікани (переважно гіалуронову кислоту), а також гідратацією основної речовини.

Фібриноїдні зміни (набухання і некроз) являють собою фазу глибокої і незворотної дезорганізації: нашаровуючись на мукоїдне набухання, вони супроводжуються гомогенізацією колагенових волокон і просочуванням їх білками плазми, в тому числі й фібрином.

Клітинні запальні реакції проявляються утворенням перш за все *специфічної ревматичної гранульоми*. Формування гранульоми починається з моменту фібриноїдних змін і характеризується спочатку накопиченням в осередку пошкодження сполучної тканини макрофагів, які трансформуються у великі клітини з гіперхромними ядрами. Потім ці клітини починають орієнтуватися навколо фібриноїдних мас; у цитоплазмі клітин відбувається збільшення вмісту РНК і зерен глікогену. В подальшому формується типічна гранульома з характерним полісадоподібним або віялоподібним розміщенням клітин навкруги центрально розташованих мас фібриноїду. Макрофаги беруть активну участь у розсмоктуванні фібриноїду, мають високу фагоцитарну здатність, а також можуть фіксувати імуноглобуліни. Ревматичні гра-

нульоми, які складаються з таких великих макрофагів, називають «*квітучими*», або зрілими. З часом клітини гранульоми починають витягуватися, серед них з'являються фібробласти, зменшується кількість фібриноїдних мас — формується «*в'язка*» гранульома. В результаті фібробласти витісняють клітини гранульоми; в ній з'являються аргірофільні, а потім колагенові волокна, фібриноїд повністю розсмоктується; гранульома набуває характеру *рубцевої;* такий цикл розвитку гранульоми становить 3–4 місяці.

На всіх фазах розвитку ревматичні гранульоми оточуються лімфоцитами та поодинокими плазматичними клітинами. Можливо, лімфоцити виділяють лімфокіни, які активують фібробласти, що сприяє фіброплазії гранульоми. Процес морфогенезу ревматичного вузлика був описаний Л. Ашофом (1904) і пізніше — більш детально — В.Т. Талалаєвим (1921), тому ревматичний вузлик носить назву *ашоф-талалаєвської гранульоми*.

Ревматичні гранульоми утворюються в сполучній тканині як клапанного, так і пристінкового ендокарда, міокарда, епікарда, адвентиції судин. У редукованому вигляді вони зустрічаються в перитонзилярній, періартикулярній та міжм'язовій сполучній тканині.

Крім специфічних гранульом, при ревматизмі спостерігаються *неспецифічні клітинні реакції*, які мають дифузний або осередковий характер. Вони представлені проміжними лімфогістіоцитарними інфільтратами в різних органах. До неспецифічних тканинних реакцій належать також і *васкуліти* в системі мікроциркуляторного русла. *Склероз* — заключна фаза дезорганізації сполучної тканини; він носить системний характер, але найбільш виражений в оболонках серця, стінках судин і серозних оболонках. Часто склероз при ревматизмі розвивається як наслідок клітинних проліферацій та гранульом (вторинний склероз), рідше — як наслідок фібриноїдних змін сполучної тканини (гіаліноз, «*первинний склероз*»).

Клінічні прояви:

1. Ревматичні ураження шкіри (кільцеподібна еритема).

2. Ревмокардит (*міокардит*: болі в серці, розширення меж серця, глухі тони, систолічні шуми, задишка; *ендокардит*: ознаки пороку серця).

3. Хорея (гіперкінези).

4. Ревматичний поліартрит (симетричне ураження великих суглобів, обмеження руху, біль). Лабораторні показники:

— підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ);

— лейкоцитоз;

— збільшення кількості фібриногену;

— збільшення кількості α- та β-глобулінів;

— збільшення кількості С-реактивного білка;

— збільшення кількості антистрептолізину О;

— збільшення титру антистрептококових антитіл.

Патологічна анатомія. Найбільш характерні зміни при ревматизмі розвиваються в серці та судинах.

Дистрофія і запальні зміни в серці виникають у сполучній тканині всіх оболонок його стінки, а також у скорочувальному міокарді. Вони, головним чином, і визначають клініко-морфологічну картину захворювання.

Клініко-патологічні форми ревматизму. В залежності від переваги клініко-морфологічних проявів захворювання, умовно виділяють описані вище форми ревматизму: кардіоваскулярну, поліартричну, нодозну (вузлувату), церебральну.

Ускладнення ревматизму часто пов'язані з ураженням серця. Наслідком ендокардиту є розвиток *пороків серця*. Бородавчастий ендокардит може стати джерелом *тромбоемболій* судин великого кола кровообігу, у зв'язку з чим виникають інфаркти в нирках, сітківці ока, селезінці, осередки розм'якшення в головному мозку, гангрена кінцівок та ін. Ревматична дезорганізація сполучної тканини призводить до *склерозу*, особливо вираженому в серці. Ускладненням ревматизму можуть стати *спайкові процеси* в порожнинах (облітерація плевральної порожнини перикарда та ін.).

Смерть від ревматизму може настати під час атаки від тромбоемболічних ускладнень, але частіше за все — від декомпенсованого пороку серця.

Ревматоїдний артрит (синоніми: інфекційний поліартрит, інфект-артрит) — хронічне ревматичне захворювання, основу якого складає прогресуюча дезорганізація сполучної тканини оболонок і хряща суглобів, що призводить до їх деформації.

Етіологія і патогенез. У виникненні та розвитку хвороби значну роль відіграють бактерії (β-гемолітичний стрептокок групи В), віруси, мікоплазми. Велике значення приділяється генетичним факторам. Відомо, що хворіють на ревматоїдний артрит переважно жінки — носії антигену гістосумісності HLA/B27 та D/DR4. В генезі тканинних пошкоджень, як локальних, так і системних, при ревматоїдному артриті важлива роль належить високомолекулярним імунним комплексам. Ці комплекси мають антиген IgG, а як антитіла — імуноглобуліни різних класів (IgM, IgG, IgA), які називаються *ревматоїдним фактором*.

Ревматоїдний фактор продукується як у *синовіальній оболонці* (його знаходять в синовіальній рідині, синовіоцитах і в клітинах, які

інфільтрують тканини суглоба), так і в *лімфатичних вузлах* (ревматоїдний фактор циркулюючих у крові імунних комплексів). Зміни тканин суглобів значною мірою пов'язані з ревматоїдним фактором, який синтезується місцево, у *синовіальній оболонці*; він належить переважно до IgG. Останній зв'язується з Fc-фрагментом імуноглобуліну, що призводить до утворення імунних комплексів, які активують комплемент і хемотаксис нейтрофілів. Ці ж самі комплекси реагують із моноцитами і макрофагами, активують синтез простагландинів та інтерлейкін-1, які стимулюють викид клітинами синовіальної оболонки колагенази, посилюючи пошкодження тканини.

Імунні комплекси, які *містять ревматоїдний фактор, циркулюють* у крові, осідають на базальних мембранах судин, у клітинах і тканинах, фіксують активований комплемент і викликають запалення. Воно виникає перш за все в судинах мікроциркуляторного русла (васкуліт). Крім гуморальних імунних реакцій, при ревматоїдному артриті мають певне значення і реакції гіперчутливості сповільненого типу, які яскраво проявляються в синовіальній оболонці.

Клінічні прояви. Суглоби: болі, набряклість, деформація, скутість руху. Шкіра: ревматоїдні вузлики. Судини: синдром Рейно. Серце: міокардит, ендокардит. Нирки: нефрит.

Патологічна анатомія. Морфологічні зміни виникають у тканинах суглобів, а також у сполучній тканині інших органів.

У суглобах процеси дезорганізації сполучної тканини виникають у навколосуглобовій тканині та в капсулі дрібних суглобів кистей і стоп, симетрично захоплюючи як верхні, так і нижні кінцівки. Деформація з'являється спочатку в дрібних, а потім у великих, здебільшого в колінних, суглобах.

У навколосуглобовій сполучній тканині спочатку спостерігається мукоїдне набухання, артеріоліти та артерііти. Потім приєднується фібриноїдний некроз, навколо якого виникають клітинні реакції: накопичення великих гістіоцитів, макрофагів, розсмоктування гігантських клітин. У результаті на місці дезорганізації сполучної тканини розвивається зріла волокниста сполучна тканина з товстостінними судинами. При загостренні захворювання такі ж зміни виникають і в місцях склерозу. Описані осередки фібриноїдного некрозу носять назву *ревматоїдних вузлів*. Вони з'являються навколо великих суглобів у вигляді щільних утворень розміром із лісовий горіх. Увесь цикл розвитку з початку виникнення мукоїдного набухання до утворення рубця займає 3–5 міс.

В синовіальній оболонці запалення з'являється на початку захворювання. Виникає синовіїт — найважливіший морфологічний прояв хвороби, в розвитку якого виділяють три стадії.

В першій стадії синовіїту в порожнині суглоба накопичується каламутна рідина; синовіальна оболонка набухає, стає повнокровною, тьмяною. Суглобовий хрящ зберігається, хоча в ньому можуть з'являтися поля без клітин і дрібні тріщини. Ворсини набряклі, в їх стромі — ділянки мукоїдного і фібриноїдного набухання, аж до некрозу деяких ворсин. Такі ворсини відділяються в порожнину суглоба, а потім із них утворюються щільні зліпки — так звані *рисові тільця.* Судини мікроциркуляторного русла повнокровні, оточені макрофагами, лімфоцитами, нейтрофілами, плазматичними клітинами; в окремих місцях з'являються крововиливи. В стадії фібриноїдно-змінених артеріол знаходять імуноглобуліни. В деяких ворсинах визначається проліферація синовіоцитів. В цитоплазмі плазматичних клітин знаходять ревматоїдний фактор. В синовіальній рідині збільшується кількість нейтрофілів, до того ж в цитоплазмі деяких із них також знаходиться ревматоїдний фактор. Такі нейтрофіли названі радоцитами (від грец. rados — гроно винограду), їх утворення супроводжується активацією ферментів лізосом, які виділяють медіатори запалення й сприяють його прогресуванню. Перша стадія синовіїту іноді розтягується на декілька років.

У другій стадії синовіїту спостерігається розростання ворсин і руйнування хряща. По краю суглобових кінців кісток повільно виникають острівці грануляційної тканини, яка у вигляді шару — панусу (від лат. pannus — лоскут) наповзає на синовіальну оболонку і на суглобовий хрящ. Цей процес особливо яскраво виражений у дрібних суглобах кистей і стоп. Міжфалангові та п'ясно-пальцеві суглоби легко підлягають вивиху і підвивиху з типічним відхиленням пальців в зовнішній (ульнарний) бік, що надає кистям вигляду плавників моржа. Аналогічні зміни спостерігаються в суглобах і кістках пальців нижніх кінцівок. У великих суглобах у цій стадії відзначається обмеження рухливості, звуження суглобової щілини і остеопороз епіфізів кісток. Спостерігається потовщення капсули дрібних суглобів, внутрішня поверхня її нерівна, нерівномірно повнокровна, хрящова поверхня тьмяна, з узорами і тріщинами. У великих суглобах відзначається зростання синовіальних оболонок, що з'єднуються між собою.

При мікроскопічному дослідженні іноді виявляється фіброз синовіальної оболонки, місцями — осередки фібриноїду. Частина ворсинок зберігається і розростається, строма їх інфільтрована лімфоцитами і плазматичними клітинами. В деяких потовщених ворсинках формуються лімфоїдні скупчення у вигляді фолікулів із зародковими центрами — синовіальна оболонка стає органом імуногенезу. В плазматичних клітинах фолікулів виявляється ревматоїдний фактор. Серед ворсинок зустрічаються ділянки грануляційної тканини, багатої на судини

і побудованої з нейтрофілів, плазматичних клітин, лімфоцитів і макрофагів. Грануляційна тканина руйнує і заміщує ворсинки, наростає на поверхню хряща і потрапляє у його товщу через невеликі тріщини. Паліновий хрящ під впливом грануляцій поступово потоншується, розплавляється; кісткова поверхня епіфіза оголюється. Стінки судин синовіальної оболонки потовщені і гіалінізовані.

Третя стадія ревматоїдного синовіїту, яка іноді з'являється через 20–30 років від початку захворювання, характеризується розвитком *фіброзно-кісткового анкілозу*. Наявність різних фаз дозрівання грануляційної тканини в порожнині суглоба (від свіжих до рубців) свідчить про те, що в кожній стадії хвороби, іноді навіть при її багаторічному перебігу, процес зберігає свою активність, постійно прогресує, що закінчується інвалідизацією хворого.

Вісцеральні прояви ревматоїдного артриту незначні. Вони проявляються змінами сполучної тканини і судин мікроциркуляторного русла серозних оболонок, серця, легень, імунокомпетентної системи та інших органів. Досить часто виникають *васкуліти і полісерозити*, ураження нирок у вигляді *гломерулонефриту, пієлонефриту, амілоїдозу*. Рідше зустрічаються *ревматоїдні вузли* і ділянки *склерозу* в міокарді та легенях.

В імунокомпетентній системі знаходять гіперплазію лімфатичних вузлів, селезінки, кісткового мозку; відбувається плазмоклітинна трансформація лімфоїдної тканини, причому виявляється пряма залежність між гіперплазією плазматичних клітин і активністю запального процесу.

Ускладненням ревматоїдного артриту є вивихи та підвивихи дрібних суглобів, зменшення рухливості, фіброзні і кісткові анкілози, остеопороз. Найбільш тяжке і часте ускладнення — нефропатичний амілоїдоз.

Смерть хворих на ревматоїдний артрит настає від ниркової недостатності у зв'язку з амілоїдозом або від супутніх захворювань — пневмонії, туберкульозу та ін.

Хвороба Бехтєрева (синоніми: хвороба Штрюмпеля — Бехтерєва — Марі, анкілозуючий спондилоартрит, ревматоїдний спондиліт) — хронічне ревматичне захворювання з ураженням переважно суглобово-зв'язкового апарату хребта, що призводить до його нерухомості; можливе втягнення в патологічний процес периферичних суглобів і внутрішніх органів.

Етіологія і патогенез. Значне місце в розвитку хвороби відводиться інфекційно-алергічному факторові, травмі хребта і головне — спад-

ковості; хворіють частіше чоловіки, у 80–100 % випадків виявляється антиген гістосумісності HLA-B27. Передбачають можливість аутоімунізації, оскільки антиген гістосумісності HLA-B27, який зустрічається майже постійно у хворих на анкілозуючий спондилоартрит, зчеплений із геном слабкої імунної відповіді. Цим пояснюють можливість неповноцінної і порушеної імунної реакції на вплив бактеріальних і вірусних антигенів, що визначає розвиток хронічного імунного запалення в хребті з остеопластичною трансформацією його тканин. Неповноцінною порушеною імунною відповіддю пояснюють також розвиток хронічного запалення і склерозу внутрішніх органів.

Клінічні прояви. При анкілозуючому спондилоартриті виникають деструктивно-запальні зміни в тканинах дрібних суглобах хребта, які мало чим відрізняються від змін при ревматоїдному артриті.

Хворих переважно непокоять болі у суглобах, їх набряклість, деформація, скутість рухів.

Патологічна анатомія. Внаслідок хронічного запалення руйнуються суглобові хрящі, з'являються анкілози дрібних суглобів. Сполучна тканина, яка заповнює порожнину суглоба, підлягає метаплазії в кісткову, виникають кісткові анкілози суглобів, рухомість їх знижується. Той же самий процес з утворенням кістки розвивається в міжхребцевих дисках і призводить до повної нерухомості хребта.

Ускладнення. Порушується функція серця і легень, іноді виникає легенева гіпертензія. Уражуються і внутрішні органи: *в аорті, серці, легенях* спостерігається хронічне запалення і осередковий склероз; розвивається *амілоїдоз* із переважним ураженням нирок.

Системний червоний вовчак (синоніми: хвороба Лібмана — Сакса) — гостре або хронічне системне захворювання сполучної тканини з вираженою аутоімунізацією і переважним ураженням шкіри, судин і нирок. Системний червоний вовчак (СЧВ) — хвороба молодих жінок, що становлять 90 % хворих. Однак можливе захворювання на СЧВ й дітей, літніх жінок, зрідка чоловіків.

Етіологія. Існує достатня кількість факторів на користь вірусної етіології СЧВ. В ендотеліальних клітинах, лімфоцитах і тромбоцитах крові хворих на СЧВ при електронно-мікроскопічному дослідженні знайдені вірусоподібні включення. У хворих на СЧВ та їх родичів знайдені лімфоцитотоксичні антитіла, які вважають маркерами персистуючої вірусної інфекції, а також антитіла до двохспіральної (вірусної) РНК. Крім того, при СЧВ у високих титрах знаходять циркулюючі антитіла до вірусів кору, краснухи, парагрипу та інших РНК-вірусів із групи параміковірусів. Але не виключають, що вірусна інфекція

при СЧВ розвивається вторинно на тлі клітинного імунодефіциту. Велике значення має спадкова схильність.

Патогенез. Розвиток хвороби пов'язують із порушенням регуляції гуморального і клітинного імунітету, зниженням Т-клітинного контролю в результаті ушкодження Т-лімфоцитів вірусом. Клініко-лабораторні та імуноморфологічні дослідження показали, що при СЧВ має місце сенсибілізація організму компонентами клітинних ядер (ДНК). У пусковому механізмі імунних порушень значну роль відіграють не тільки віруси, а й інсоляція та спадкові фактори. Гуморальні імунні реакції пов'язані з появою в плазмі крові широкого спектра аутоантитіл до різних компонентів ядра і цитоплазми (до ДНК, РНК, гістонів, нуклеопротеїдів), еритроцитів, лімфоцитів, але переважно до нативної ДНК. У крові хворого з'являється велика кількість імунних комплексів, які спричиняють у тканинах запалення і фібриноїдний некроз (прояв гіперчутливості негайного типу). Патогенний вплив клітинних імунних реакцій (гіперчутливості сповільненого типу) представлений лімфомакрофагальними інфільтратами, які руйнують тканинні елементи. При лікуванні хвороба набуває більш повільного і доброякісного перебігу.

Клінічні прояви. Опорно-руховий апарат: артрити, міозити; серозні оболонки: плеврит, перикардит, асцит; ЦНС: астено-вегетативний синдром, поліневрит, психічні порушення; шкіра: еритема; легені: люпуспневмоніт; серцево-судинна система: міокардит, синдром Рейно; нирки: вовчаковий нефрит; шлунково-кишковий тракт: гастрит, гепатит.

Лабораторні показники:

— підвищення ШОЕ, анемія, лейкопенія, специфічні LE-клітини;

— підвищення вмісту сіалових кислот, фібрину, серомукоїду, С-реактивного білка;

— антитіла до ДНК, зниження Т-лімфоцитів, гіперфункція В-лімфоцитів.

Патологічна анатомія. Морфологічні зміни в організмі при СЧВ різноманітні. Захворювання має виражений генералізований характер, звідси незвичайний як клінічний, так і морфологічний поліморфізм, який додає значних труднощів у діагностиці захворювання. Зміни, які знаходять при розтині померлих, не мають будь-яких характерних ознак. Патологоанатомічний діагноз установлюється за сукупністю морфологічних змін у всьому організмі, а також даних клінічного дослідження. Однак тільки мікроскопічне дослідження дозволяє знайти ознаки, характерні для цього захворювання. Найбільш яскраві зміни при СЧВ розвиваються в пухкій сполучній тканині (підшкірній, навколосуглобовій, міжм'язовій), у стінках судин мікроциркуляторного русла, в серці, нирках і органах імунокомпетентної системи.

Різноманітні тканинні і клітинні зміни поділяють на п'ять груп.

До морфологічних змін першої групи належать гострі дистрофічні та некротичні зміни сполучної тканини. Спостерігаються всі стадії прогресуючої дезорганізації сполучної тканини, фібриноїдні зміни і некроз стінок дрібних кровоносних судин, особливо мікроциркуляторного русла. Фібриноїд при СЧВ має свої особливості: в його складі є велика кількість ядерного білка, що розпався, та зерен хроматину.

Тканинні зміни при СЧВ у другій групі проявляються у вигляді *підгострого проміжного запалення* всіх органів, у тому числі в нервовій системі, з утягненням у процес судин мікроциркуляторного русла (капіляріти, артеріоліти, венуліти). Серед клітин запального інфільтрату переважають лімфоцити, макрофаги, плазматичні клітини. Запальний процес різної інтенсивності виникає й у серозних оболонках (полісерозит).

До третьої групи належать склеротичні зміни. Вони виникають як наслідки змін першої та другої груп. Нерідко склероз сполучається зі свіжими проявами дезорганізації сполучної тканини і васкулітами, що свідчить про загострення захворювання. До характерних ознак СЧВ належить *періартеріальний луковичний склероз* у селезінці.

Четверта група представлена змінами імунокомпетентної системи. В кістковому мозку, лімфатичних вузлах, селезінці знаходять осередкові скупчення лімфоцитів, плазматичних клітин, які продукують імуноглобуліни; відзначається підвищена фагоцитарна активність макрофагів. У селезінці та лімфатичних вузлах з'являються білкові преципітати як наслідок диспротоїнозу.

І, нарешті, до змін п'ятої групи слід віднести ядерну патологію, яка спостерігається в клітинах усіх тканин і органів, але, головним чином, у лімфатичних вузлах. Контури ядер зберігаються, але вони повільно втрачають ДНК і при забарвленні ядерними барвниками стають блідими. В загиблій клітині ядро визначається у вигляді світло забарвленого ядерними барвниками тіла; в подальшому воно розпадається на глибки. Такі змінені ядра називають *гематоксиліновими тільцями*, які є специфічними для СЧВ. У зв'язку з появою антиядерних антитіл *(вовчаковий фактор*) спостерігається ще один імунопатологічний феномен, характерний для СЧВ. Він полягає в тому, що нейтрофіли і макрофаги фагоцитують клітини з ушкодженими ядрами і утворюють так звані *вовчакові клітини*. Коли в крові хворих знаходять зазначені клітини, то це є однією з достовірних ознак СЧВ. Такі клітини можуть з'являтися в кістковому мозку, лімфатичних вузлах, селезінці, іноді в стінках судин.

Усі п'ять груп тканинних і клітинних змін, які виникають при СЧВ, знаходяться в різних взаємовідносинах, але їх вираженість буває різною, в залежності від гостроти і тривалості перебігу хвороби.

Вісцеральні прояви системного червоного вовчака різні. Серце при СЧВ уражується в 1/3 випадків; морфологічні зміни можуть виникати в усіх його оболонках — ендокарді, міокарді та перикарді. У частини хворих розвивається *абактеріальний бородавчастий ендокардит*, названий ім'ям авторів, які його описали, — ендокардит Лібмана — Сакса.

В судинах різного діаметра виникають значні зміни, особливо в судинах мікроциркуляторного русла, — артеріоліти, капілярити і венуліти. У зв'язку з ураженням мікросудин аорти в її стінці з'являються вторинні зміни у вигляді еластолізу і дрібних рубців у середній оболонці. На основі васкулітів у різних органах також виникають вторинні зміни — дистрофія паренхіматозних елементів і некроз.

У нирках при СЧВ виникають два варіанти *гломерулонефриту*: один — із характерними морфологічними ознаками — вовчаковий нефрит; другий — без ознак, має звичайну картину гломерулонефриту. При вовчаковому нефриті нирки збільшені, пістряві, з осередками крововиливів. При мікроскопічному дослідженні вовчаковий нефрит характеризується наявністю патологічних змін у ядрах (гематоксилінові тільця), потовщенням капілярних мембран клубочків, які набувають вигляду дротяних петель, появою гіалінових *тромбів* та *осередків фібриноїдного некрозу* з фіксацією на них імунних комплексів. Наслідком вовчакового нефриту є зморщування нирок із послідовним розвитком уремії.

Патологічний процес виникає також і в суглобах, однак значних змін не спостерігається, і вони рідко супроводжуються деформацією суглобів (у таких випадках захворювання дуже схоже на ревматоїдний артрит). При мікроскопічному дослідженні в синовіальній оболонці виявляється клітинний інфільтрат, який складається з макрофагів і плазматичних клітин; зустрічаються склерозовані ворсини, досить часті васкуліти. У навколосуглобовій тканині спостерігаються осередки мукоїдного і фібриноїдного набухання, а іноді й склерозу.

У шкірі бокової поверхні обличчя з'являються симетрично розташовані червоні, з явищем лущення, ділянки, що з'єднуються на переніссі вузькою смугою червоного кольору (*фігура метелика*). При загостренні та прогресуванні хвороби з'являються висипання і на інших ділянках тіла; згодом плями набувають коричневого відтінку. При гістологічному дослідженні у шкірі в гострих випадках виявляються набряк і капілярити; в артеріолах — фібриноїдні зміни аж до некрозу. При стиханні процесу в стінці судин і навколо них з'являються лімфоцити і макрофаги. Розвиваються склероз, гіперкератоз, атрофія потових і сальних залоз, що закінчується облисінням.

Ускладнення, які найбільш небезпечні для життя, пов'язані з ураженням нирок — розвитком їх недостатності — як наслідком вовча-

кового нефриту. У зв'язку з інтенсивною терапією хворих гормональними препаратами іноді розвиваються гнійні та септичні процеси, «стероїдний» туберкульоз, а також ендокринні розлади.

Смерть хворих настає частіше за все від ниркової недостатності або супутніх інфекційних хвороб (сепсис, туберкульоз).

Системна склеродермія (синонім: системний прогресуючий склероз) — хронічне захворювання з переважним ураженням сполучної тканини шкіри і вісцеральними проявами.

Етіологія і патогенез. Передбачають, що основне значення в розвитку захворювання має порушення синтезу колагену (аномальний неофібриногенез), що показано при штучному культивуванні шкіри хворих на системну склеродермію. Продукція недосконалого (неякісного) колагену викликає посилений його розпад і розвиток фіброзу. Не останню роль відіграють вірусні інфекції (РНК-вірус) і генетичні фактори; мають також значення й аутоімунні порушення.

Патологічна анатомія. У шкірі та внутрішніх органах спостерігаються всі види дезорганізації сполучної тканини з незначними клітинними реакціями, що закінчується грубим *склерозом і гіалінозом;* шкіра при цьому стає твердою і малорухомою. В суглобах виникають васкуліти, іноді з утворенням тромбів. Особливо небезпечне ураження судин нирок через можливість розвитку некрозу кіркового шару нирок і гострої їх недостатності — «*справжня склеродермічна нирка*». Можлива перевага великоосередкового кардіосклерозу з серцево-судинною недостатністю — «*склеродермічне серце*», або фіброзу базальних відділів легень та субплевральних ділянок — «*базальний пневмофіброз*».

Клінічні прояви. Шкіра: на обличчі — маскоподібність, на кистях — склеродактилія, синдром Рейно; суглоби: артрит із розвитком контрактур, остеоліз фаланг пальців рук та ніг, відкладення кальцію в зоні пальців рук; легені: пневмосклероз; нирки: ниркова недостатність; шлунково-кишковий тракт: гастрит, ентерит; серцево-судинна система: кардіосклероз.

Ускладненням склеродермії найчастіше буває недостатність тих органів і систем, в яких найбільш виражені склеротичні зміни.

Вузликовий періартеріїт — системний некротизуючий васкуліт із переважним ураженням артерій середнього калібру та вторинними змінами внутрішніх органів.

Етіологія. Можливо, вірусна. Фактори ризику: інфекція, інтоксикація, введення вакцин, прийом ліків, переохолодження, гіперінсоляція.

Патогенез. Утворення аутоімунних комплексів. Фіксація аутоімунного запалення в стінках судин внутрішніх органів. Ураження внутрішніх органів.

Клінічні прояви. Гарячка. Загальний синдром: втрата маси тіла, слабкість, адинамія. Шкіра: блідість, мармуровість, еритема, геморагії. М'язово-суглобний синдром: м'язовий біль, м'язова слабкість, атрофія м'язів, поліартрит. Кардіоваскулярний синдром: підвищення АлАТ, стенокардія, міокардія, кардіосклероз; нирки: протеїнурія, гематурія, ХНН; нервова система: поліневрит, енцефаліт, інсульт; легені: пневмонія, бронхіальна астма; шлунково-кишковий тракт: диспепсія, діарея, жовтяниця. Ураження очей. Ураження ендокринних органів: щитовидної залози, надниркових залоз, статевих залоз.

Дерматоміозит — ревматичне захворювання, в якому головним і провідним клініко-морфологічним проявом є системне ураження поперечно-смугастої та рідше гладкої мускулатури і шкіри. Іноді спостерігаються випадки хвороби без ураження шкіри, тоді його визначають як *поліміозит*. Як дерматоміозит, так і поліміозит зустрічаються у будь-якому віці, переважно у жінок.

Етіологія і патогенез. Передбачається вірусна природа захворювання. Побічним підтвердженням цього передбачення може бути знаходження в цитоплазмі ендотеліоцитів і м'язових клітин хворих тубулярних структур, схожих на параміксовіруси. Показане також значення генетичної схильності; описані випадки сімейного дерматоміозиту. Розвиток хвороби пов'язують перш за все з порушенням імунологічного гомеостазу й аутоімунізацією. Пусковим механізмом хвороби, мабуть, є вірусна інфекція. Можливий зв'язок дерматоміозиту з пухлинами, при цьому пухлинні антигени можуть бути перехресно реагуючими з антигенами м'язів, що збільшує аутоімунізацію. Стан хворих може поліпшитися після видалення пухлин.

Клінічні прояви. Шкіряний синдром: пурпурна еритема на обличчі, шиї, над суглобами, еритема та набряк верхніх повік («дерматоміозитові окуляри»). Скелетно-м'язовий синдром: міалгії, набряки, м'язова слабкість, потім — атрофія. Вісцерально-м'язовий синдром: ураження дихальних м'язів (задишка, зниження ШЗЛ), глотки та стравоходу (поперхування, дисфагія), міокарда (міокардіодистрофія). Загальний синдром: втрата маси тіла, анорексія, гарячка, випадення волосся. Лабораторний синдром: підвищення ШОЕ, рівня АлАТ, АсАТ, креатинурія.

Патологічна анатомія. Морфологічні зміни розвиваються в скелетній мускулатурі, в м'язах глотки, гортані, діафрагми, м'язах очей. М'язи ста-

ють блідо-жовтими, набряклими. В підшкірній клітковині та м'язах з'являються осередки кальцинозу. При мікроскопічному дослідженні постійно знаходять дистрофічні зміни м'язових волокон; у них зникає поперечна зчерченість, зменшується вміст глікогену, різко знижується активність деяких ферментів. Багато м'язових волокон некротизовані, в осередках некрозу знаходять випадання вапна у вигляді дрібних зерен. У сполучнотканинній стромі, яка втягнена в патологічний процес вторинно, розвивається набряк і загальна реакція. В інфільтраті переважають лімфоцити, макрофаги і плазматичні клітини. Накопичення лімфоцитів і макрофагів знаходять в основному в судинах мікроциркуляторного русла; з боку ендотелію капілярів відбувається проліферація і десквамація, що іноді призводить до облітерації судин.

Постійно спостерігаються морфологічні зміни *внутрішніх органів*. Вони являють собою запальні, дистрофічні або склеротичні процеси і найбільш часто спостерігаються в *серці, легенях, шлунково-кишковому тракті*.

Небезпечна пневмонія, яка в дитячому віці може бути причиною смерті хворих.

Лімфатичні вузли і селезінка збільшені у розмірах, з явищами гіперплазії лімфоїдної тканини і плазмоклітинною трансформацією.

Клініко-морфологічні форми. Виділяють *первинну* (ідіопатичну) і *вторинну* (пухлиноподібну) форми дерматоміозиту, морфологічні прояви яких ідентичні. Кожна з цих форм, у залежності від перебігу, може бути *гострою, підгострою, безперервно рецидивуючою і хронічною*.

Первинна форма захворювання частіше зустрічається у дітей; вторинна — у дорослих. Серед пухлин, при яких виникає дерматоміозит, на першому місті знаходиться рак (яєчників, молочної залози, легень, шлунка та ін.). Іноді дерматоміозит є першим проявом пухлинного росту.

Базисні поняття (визначення)

Ревматичні хвороби, або колагенози — системні захворювання сполучної тканини.

Ревматизм — інфекційно-алергічне захворювання з переважним ураженням серця і судин, хвилеподібним перебігом, періодами загострення (атаки) і стихання (ремісії).

Ревматоїдний артрит — хронічне ревматичне захворювання, основу якого складає прогресуюча дезорганізація сполучної тканини оболонок і хряща суглобів, що призводить до їх деформації.

Глава 6
ПАТОЛОГІЧНА ФІЗІОЛОГІЯ КЛІТИНИ

Ушкодження, *або* ***альтерація клітини*** *— це зміна структури клітини, що супроводжується порушенням її життєдіяльності (функціонування).*

При ушкодженні клітини порушуються всі її основні функції (процеси обміну та взаємодії з оточуючим середовищем, утворення енергії, зберігання і передача генетичної інформації, синтез і розпад).

6.1. Загальна патологія клітини

Етіологічні фактори, що викликають ушкодження клітини, найрізноманітніші (фізичні, хімічні, біологічні та ін.). Уражаючий фактор може діяти на клітину прямо та опосередковано (через зміну нервової, ендокринної систем). Ознаками пошкодження є структурні, функціональні та метаболічні зміни в клітині, які проявляються специфічними (що викликаються лише певним фактором чи в одному типі клітин різними факторами) та неспецифічними (загальними) порушеннями.

Первинна локалізація ушкоджень клітини різноманітна: плазматична мембрана, ендоплазматичний ретикулум та рибосоми, мітохондрії, лізосоми, ядро та мітотичний апарат, мікротрубочки (мікрофіламенти). Об'єктом пошкодження можуть бути білки, ліпіди мембрани та нуклеїнові кислоти.

Важливими ланками в патогенезі ушкодженої клітини є перекисне окиснення ліпідів, активація мембранних фосфоліпідів, осмотичне пошкодження мембран та адсорбція білків. Однак поряд із уражаючими механізмами в клітині постійно «працюють» і захисно-компенсаторні реакції: активізується гліколіз та тканинне дихання, посилюється робота Na-K-насосів, відбувається активізація репаративних ферментів, синтетичних процесів, зменшується функціональна активність клітини.

Ще однією захисно-компенсаторною реакцією при ушкодженні клітини є її інертність. Але якщо пошкодження клітини велике і за-

хисно-компенсаторні реакції недостатні, відбувається або компенсація ушкодження, або загибель клітини.

Морфологічно пошкодження клітини виражається дистрофією, паранекрозом, некробіозом, некрозом.

6.2. Дистрофія

***Дистрофія** — морфологічно виражене порушення обміну речовин у клітині.*

Вона проявляється накопиченням чи зменшенням речовин або появою речовин, які в нормі не зустрічаються. Дистрофія може бути результатом розладів нервової та ендокринної регуляції, трофіки, порушення роботи транспортних систем, розладів ауторегуляції клітини, що призводить до розвитку ферментопатії та порушеннь енергетичного та пластичного видів обміну речовин. Розрізняють кілька морфологічних механізмів дистрофії:

1) декомпозиція (розпад внутрішньоклітинних комплексів на складові частини, наприклад, білково-ліпідні комплекси на білки та ліпіди);

2) трансформація (утворення продуктів одного виду обміну речовин замість іншого);

3) інфільтрація (надмірне надходження якоїсь речовини);

4) спотворений синтез (білка та інших речовин).

Класифікація дистрофії:

— за морфологічними змінами в паренхімі чи стромі (паренхіматозні, мезенхімальні, змішані);

— за переважаючими змінами обміну речовин (білкові, жирові, вуглеводні, мінеральні, пігментні);

— за виникненням (спадкові, природжені, набуті);

— за поширеністю процесу (місцеві, загальні).

Наслідок дистрофії — *оборотний* та *необоротний* перехід в паранекроз, некробіоз та некроз.

Паранекроз — стан клітин і тканин, що передує некрозу та розвивається внаслідок *оборотних* дистрофічних змін. Характеризується підвищенням вмісту колоїдів цитоплазми і ядра та зменшенням їх дисперсності, посиленням сорбційних властивостей та електролітного складу цитоплазми.

Некробіоз — стан клітин і тканин, що знаходяться між життям і смертю, який передує некрозу і розвивається внаслідок *необоротних* дистрофічних процесів.

6.3. Некроз

***Некроз** — омертвіння, загибель клітин і тканин у живому організмі.*

Види некрозів: прямі та непрямі (опосередковані); сухі, вологі, гангрена (омертвіння частин тіла, що стикаються із зовнішнім середовищем).

Морфологічні ознаки некрозу: каріоліз, каріонекроз, каріорексис, плазмоліз, плазмокоагуляція, плазморексис та ін.

Наслідки некрозу: відновлення структури і функції клітин, організація (рубець), гнійне розплавлення (гнійник, абсцес), секвестрація (відторгнення некротизованої ділянки від оточуючої тканини), інкапсуляція (покриття капсулою), реканалізація (проростання судинами), петрифікація (кальцинація).

Ушкодження клітини може бути специфічним та неспецифічним і проявлятися розладом ядерного апарату, субклітинних структур, ферментів (енергетичного та пластичного обмінів), фізико-хімічних та біоелектричних, сорбційних властивостей клітинних структур.

При ушкодженні клітин змінюється вплив лікарських засобів. Порушується їх поглинання, перетворення, ефект дії, виведення з організму, формується непереносність до лікарських засобів або толерантність. Однак ушкодження клітини, як правило, супроводжується увімкненням захисно-компенсаторно-пристосувальних механізмів (процесів).

Механізми захисту проявляються активізацією мікросомальної системи детоксикації печінки, буферних систем крові та тканин, бактеріостатичних, бактеріоцидних, антивірусних систем (утворення антитіл, комплементу, пропердину, інтерферону, лізоциму та ін.).

Механізми компенсації проявляються компенсацією порушених структур та функцій клітин за рахунок неушкоджених. Морфологічно процеси компенсації представлені: регенерацією (відшкодування структурних елементів тканини, клітин замість тих, що загинули), гіпертрофією (збільшенням об'єму клітин унаслідок збільшення об'єму чи кількості внутрішньоклітинних ультраструктур), гіперплазією (збільшенням кількості клітин).

Механізми пристосування (адаптації) проявляються активізацією еволюційно сформованих систем, які пристосовують клітини до нових умов існування, але активно не діють на сам патогенний фактор. Морфологічно механізми пристосування представлені перебудовою тканини і клітин: метаплазією (переходом одного виду клітин в інший), атрофією (зменшенням розмірів та функцій клітин), організацією (заміщенням пошкоджених клітин сполучнотканинними елементами).

Стійкість клітини до дії ушкоджуючих факторів можна підвищувати, а відновні процеси в ушкоджених клітинах активувати шляхом зниження обмінних процесів та функціональної активності клітин, нормалізації порушень нейрогуморальної регуляції діяльності клітин, усунення чи ослаблення порушень мікроциркуляції, відновлення обмінних порушень мікросередовища клітин, стабілізації структури та функції клітинних мембран, усунення порушень та активізації утворення, транспорту та утилізації енергії в клітинах, усунення порушень та активізації пластичного обміну, стимуляції регенеративно-репаративних процесів в ушкоджених клітинах.

Базисні поняття (визначення)

Дегенерація — переродження, вироджения.

Декомпозиція, чи фанероз — процес розпаду складних хімічних сполук, з яких складаються клітинні та міжклітинні структури.

Дистрофія — порушення живлення клітин (тканин), тобто порушення комплексу механізмів, які в нормальних фізіологічних умовах забезпечують метаболізм та збереження структури клітин та тканин.

Спотворений синтез — процес, при якому в клітинах чи в міжклітинній речовині утворюються аномальні, тобто не властиві цим клітинам чи тканинам, речовини.

Інфільтрація — надходження з крові до клітини властивих їй речовин, але в більшій кількості, ніж у нормі.

Трансформація — процес, при якому в силу певних причин замість продуктів одного виду обміну утворюються речовини, властиві іншому виду обміну.

Розділ ІІ

ТИПОВІ ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ ПРОЦЕСИ

Глава 7

ПАТОЛОГІЧНА ФІЗІОЛОГІЯ ПЕРИФЕРИЧНОГО КРОВООБІГУ

***Периферичним**, або **органним**, називають кровообіг в межах одного органа.*

До порушень периферичного кровообігу належать: артеріальна гіперемія, венозна гіперемія, ішемія, стаз, тромбоз та порушення мікроциркуляції.

Великий внесок у вивчення патофізіології місцевого кровообігу та мікроциркуляції зробили вчені О.М. Чернух, Ю.В. Биць, Г.І. Мчедлішвілі та ін.

7.1. Артеріальна гіперемія

***Артеріальна гіперемія** — це посилення кровотоку в органі чи тканині внаслідок розширення головних артерій.*

Артеріальна гіперемія характеризується низкою функціональних змін і клінічних ознак:

— розпливчасте червоніння, розширення дрібних артерій, артеріол, вен і капілярів;

— пульсація дрібних артерій і капілярів;

— збільшення кількості судин, видимих оком;

— підвищення місцевої температури;

— збільшення об'єму гіперемованої частини;

— підвищення тургору тканини;

— збільшення тиску в артеріолах, капілярах і венах;

— прискорення кровотоку;

— підвищення обміну та посилення функцій органа.

Тургор тканини зростає, тому що мікросудини розширюються і переповнюються кров'ю, а кількість тканинної рідини збільшується. Колір органа буває яскраво-червоним унаслідок того, що поверхнево розташовані судини в шкірі та в слизових оболонках заповнені кров'ю з високим вмістом еритроцитів (гематокритом) і мають підвищену кількість оксигемоглобіну.

Причиною артеріальної гіперемії є вплив різних чинників зовнішнього середовища.

Артеріальну гіперемію (рис. 7.1) поділяють на **фізіологічну** (робочу, або функціональну, реактивну) і **патологічну**.

Рис. 7.1. Артеріальна гіперемія вуха кролика

Фізіологічна гіперемія — це збільшення кровотоку в органі, яке супроводжує посилення його функцій (гіперемія підшлункової залози під час травлення, скелетного м'яза під час його скорочення, збільшення коронарного кровотоку при посиленні роботи серця, приплив крові до головного мозку при психічному навантаженні).

Реактивна гіперемія являє собою збільшення кровотоку після його нетривалого обмеження. Розвивається, як правило, в нирках, головному мозку, шкірі, кишках, м'язах.

Патологічна артеріальна гіперемія виникає під дією незвичайних (патологічних) подразників (хімічні речовини, токсини, продукти порушеного обміну, які утворюються при запаленні, опіках, гарячці, механічні чинники).

В окремо взятих випадках умовами виникнення патологічної артеріальної гіперемії є підвищення чутливості судин до подразників, що спостерігається, наприклад, при алергії.

В залежності від чинника, який викликає патологічну артеріальну гіперемію, розрізняють запальну, теплову гіперемію, ультрафіолетову еритему і т. д.

За патогенезом виділяють два види патологічної артеріальної гіперемії — нейрогенну (нейротонічного та нейропаралітичного типу) і метаболічну, яка зумовлена дією місцевих хімічних (метаболічних) чинників. У залежності від умов виникнення, метаболічна гіперемія може розглядатися і як фізіологічна.

Нейрогенна артеріальна гіперемія нейротонічного типу. Типовим прикладом нейрогенної артеріальної гіперемії є почервоніння обличчя та шиї при патологічних процесах у внутрішніх органах (яєчниках, серці, печінці, легенях).

В експерименті на тваринах (кролі та собаки) нейрогенна артеріальна гіперемія вперше була відтворена Клодом Бернаром шляхом подразнення лицевого нерва — гілки, яка складається з парасимпатичних судинорозширювальних волокон. У результаті відповідної реакції виникла гіперемія і посилення секреції нижньощелепної слинної залози (вплив медіатора ацетилхоліну).

При відсутності парасимпатичної іннервації розвиток артеріальної гіперемії зумовлений симпатичною (холінергічною, гістамінергічною, серотонінергічною й адренергічною) системою, яка представлена на периферії відповідними волокнами, медіаторами та рецепторами. Симпатичні холінергічні нерви розширюють дрібні артерії та артеріоли скелетних м'язів, м'язів обличчя, слизової оболонки щік, кишок. Їх медіатором є також ацетилхолін.

Нейрогенну артеріальну гіперемію нейропаралітичного типу можна спостерігати в клініці і в експерименті на тваринах при перерізуванні симпатичних адренергічних волокон і нервів, які справляють судинозвужувальну дією.

У 1842 р. О.П. Вальтер уперше відзначив розширення судин лапки жаби при перерізуванні симпатичних волокон сідничного нерва. Пізніше (1851 р.) К. Бернар спостерігав почервоніння і підвищення температури шкіри голови кролика на боці перерізу шийного вузла симпатичного стовбура. Особливо це помітно на вусі (хрящі) кролика.

У людини і тварин тонічна імпульсація притаманна симпатичним нервам, які йдуть до судин шкіри верхніх кінцівок, вух, скелетних м'язів, травного каналу та ін. Перерізування цих нервів у кожному із зазначених органів викликає збільшення кровотоку по артеріальних судинах, підвищення обміну речовин і покращання функцій органа.

Артеріальну гіперемію нейропаралітичного типу можна викликати і хімічним шляхом, блокуючи передачу центральних нервових імпульсів у ділянці симпатичних вузлів (за допомогою гангліоблокаторів) або на рівні симпатичних нервових кінцівок (за допомогою симпатолітичних або адреноблокуючих засобів).

Уявлення про існування артеріальної гіперемії (фізіологічної і патологічної), яка зумовлена місцевими метаболічними (хімічними) чинниками, базується на тому, що деякі метаболіти викликають розширення судин при дії безпосередньо на непосмуговані м'язові елементи їхньої стінки, незалежно від іннервaційних впливів. Це підтверджується також тим, що повна денервація не запобігає розвитку ні робочої, ні реактивної, ні запальної артеріальної гіперемії.

Розширення судин викликає недостатній вміст у крові кисню, надлишок вуглекислоти, неспецифічних метаболітів і неорганічних

іонів (молочна кислота, органічні кислоти, цикл Кребса, АТФ, АДФ, аденозин, іони калію), місцевих біологічних активних речовин (брадикінін, серотонін, гістамін, простагландини, немедіаторний ацетилхолін, γ-аміномасляна кислота) і гормонів, які потрапляють до органів із потоком крові.

Важливу роль у збільшенні кровотоку при місцевих судинних реакціях відводять зміні pH тканинного середовища — зсув реакції середовища в бік ацидозу сприяє розширенню судин.

Про те, наскільки значною є роль метаболічного механізму у виникненні патологічної артеріальної гіперемії, свідчить тенденція до накопичення більшості з перелічених чинників, які викликають гіперемію у патологічних умовах (опік, травма, запалення, дія ультрафіолетових променів, іонізуючої радіації та ін.).

Механізм судинорозширювальної дії вказаних речовин повністю ще не вивчено. Припускають, що гіпотонічна дія різних продуктів метаболізму базується на зниженні реактивності м'язового шару судинної стінки до розтягуючого впливу, яке спричиняє тиск крові. В його основі може полягати блокування кальцієвого входу як наслідок закриття певної частини кальцієвих каналів у мембрані.

Кінець артеріальної гіперемії може бути різним. У більшості випадків артеріальна гіперемія супроводжується посиленням обміну речовин і функцій органа, що являє собою реакцію пристосування. Проте можливі і несприятливі наслідки. При атеросклерозі, наприклад, різке розширення судини може супроводжуватися розривом її стінки і крововиливом у тканину. Особливо часто подібні явища спостерігаються в головному мозку (геморагічний інсульт).

7.2. Венозна гіперемія

***Венозна гіперемія** — це збільшення кровонаповнення органа або ділянки тканини внаслідок утрудненого відтоку крові у венозну систему.*

Етіологія. Венозний застій крові виникає як наслідок механічних перешкод для відтоку крові з мікроциркуляторного русла у венозну систему. Це відбувається тільки при умові, що відток крові по колатеральних венозних шляхах недостатній (закупорка вен тромбом або емболом, здавлювання вен пухлиною, рубцем, збільшеною маткою та ін.).

В окремих випадках сприятливим моментом венозної гіперемії є конституціональна слабкість еластичного апарату вен, недостатній розвиток і знижений тонус гладком'язових елементів їх стінок. Така схильність часто набуває сімейного характеру. До венозної гіперемії

призводять також професії, яка потребує щоденного (протягом багатьох годин) перебування у вертикальному положенні.

Симптоми венозного застою головним чином залежать від зменшення інтенсивності кровотоку в мікроциркуляторному руслі, а також від збільшення його кровонаповнення. До основних ознак венозної гіперемії належать: збільшення органа або ділянки тканини, ціаноз, місцеве зниження температури, набряк, підвищення тиску у венах і капілярах застійної ділянки; сповільнення кровотоку; діапедез еритроцитів; на завершальному етапі венозної гіперемії можливі маятникоподібні рухи і стаз.

Основним фактором, який зумовлює місцеві зміни при венозній гіперемії, є кисневе голодування. Зменшення об'ємної швидкості кровотоку при венозному застої означає, що менша кількість кисню і поживних речовин потрапляє з кров'ю в орган, а продукти обміну речовин не виводяться повністю. Тому тканини зазнають дефіциту кровопостачання, і перш за все кисневої недостатності, тобто гіпоксії (циркуляторного типу). Це, в свою чергу, призводить до порушення нормального функціонування тканин. Об'єм органа при венозному застої збільшується як внаслідок збільшення його кровонаповнення, так і внаслідок утворення набряку.

Підвищення кров'яного тиску усередині капілярів зумовлює посилення фільтрації рідини через стінки капілярів у тканеві щілини і зменшення її резорбції у зворотному порядку в кров'яну систему, що означає посилення транссудації. Збільшується проникність стінок капілярів, що також сприяє посиленню транссудації рідини в тканеві щілини. В результаті змінюються механічні якості сполучної тканини (підвищується розтяжіння, знижується пружність), транссудат, який виходить з капілярів, викликає набряк тканин.

Орган або тканина при венозній гіперемії набуває синюшного відтінку — ціаноз — як наслідок того, що кровотік у капілярах при венозному застої різко сповільнюється, кисень крові максимально використовується тканинами і значна частина гемоглобіну відновлюється.

Темно-вишневий колір відновленого гемоглобіну, який просвічує через тонкий шар епідермісу, набуває блакитного відтінку.

Поряд з місцевими змінами при венозній гіперемії, особливо якщо вона викликана загальними причинами і має генералізований характер, можлива поява цілої низки гемодинамічних порушень із досить тяжкими наслідками.

Найчастіше вони виникають при закупорці великих венозних колекторів — воротної, нижньої порожнистої вен. Скупчення крові у вказаних судинних резервуарах (до 90 % всієї крові) супроводжується

різким зниженням артеріального тиску, порушенням живлення життєво важливих органів (серця, мозку). Внаслідок недостатності серця або паралічу дихання можливий летальний кінець.

7.3. Ішемія

***Ішемія** (місцеве недокрів'я) — порушення периферичного кровообігу, в основі якого лежить обмеження або повне припинення припливу артеріальної крові внаслідок констрикції або закупорки привідних артерій.*

Причиною ішемії можуть бути різні чинники: здавлювання артерії, обтурація просвіту, дія на нервово-м'язовий апарат артеріальної стінки. Відповідно до цього розрізняють компресійний, обтураційний та ангіоспастичний види ішемії.

Компресійна ішемія виникає від здавлювання привідної артерії лігатурою, рубцем, пухлиною, чужорідним тілом та ін.

Обтураційна ішемія є наслідком часткового звуження або повного закриття просвіту артерії тромбом або емболом. Продуктивно-інфільтративні і запальні зміни стінки артерії, які виникають при атеросклерозі, облітеруючому ендартеріїті, вузликовому періартеріїті, призводять також до обмеження місцевого кровотоку за типом обтураційної ішемії.

Ангіоспастична ішемія виникає в результаті подразнення судинозвужувального апарату судин і їх рефлекторного спазму, який спричинюється емоційним впливом (біль, гнів, страх), фізичними факторами (холод, травма, механічне подразнення), хімічними агентами, біологічними подразниками (токсини, бактерії) і т. д.

В умовах патології ангіоспазм характеризується відносною тривалістю і значною вираженістю, що може бути причиною різкого сповільнення кровотоку, аж до його повної зупинки.

Виділяють такі механізми розвитку ангіоспазму:

— позаклітинний механізм, коли причиною розслабляючого скорочення артерії є вазоконстрикторні речовини (наприклад, серотонін, катехоламіни, деякі простагландини), які довготривало циркулюють у крові або синтезуються в артеріальній стінці;

— мембранний механізм, який зумовлений порушенням процесів реполяризації плазматичних мембран гладком'язових клітин артерій;

— внутрішньоклітинний механізм, коли нерозслабляюче скорочення гладком'язових клітин викликається порушенням внутрішньоклітинного транспорту іонів кальцію (виділення їх з цитоплазми) або ж зміною в механізмі скорочувальних білків — актину і міозину.

Симптоми ішемії залежать головним чином від зменшення інтенсивності кровозабезпечення тканини і відповідних змін мікроциркуляції. Колір органа стає блідим унаслідок звуження поверхнево розташованих судин і зниження кількості капілярів, що функціонують, а також різкого збіднення крові на еритроцити (зниження місцевого гематокриту).

Об'єм органа зменшується через ослаблення його кровонаповнення і зниження кількості тканинної рідини. Температура поверхнево розташованих органів при ішемії знижується, тому що внаслідок зменшення інтенсивності кровотоку крізь орган порушується баланс між доставкою тепла кров'ю та його віддачею в навколишнє середовище, тобто віддача тепла починає превалювати над його доставкою. У внутрішніх органах температура при ішемії, звісно, не знижується, оскільки з їхньої поверхні тепловіддача не здійснюється.

Зміни мікроциркуляції при ішемії призводять до обмеження доставки кисню і поживних речовин у тканини, а також до затримки в них продуктів обміну речовин. Накопичення недоокиснених продуктів обміну (молочної, піровиноградної кислот та ін.) викликає зсув pH тканини в кислий бік. Порушення обміну речовин призводить спочатку до зворотних пошкоджень тканини.

В цілому ішемія характеризується такими ознаками:

— збільшенням ішемізованого органа;

— зниженням локальної температури;

— порушенням чутливості у вигляді парестезії (відчуття оніміння, поколювання, «повзання мурах»);

— больовим синдромом;

— зменшенням швидкості кровотоку, об'єму органа;

— зниженням артеріального тиску на ділянці артерії, яка розташована нижче перешкоди;

— зниженням напруження кисню в ішемізованій ділянці органа або тканини;

— порушенням функції органу або тканини;

— дистрофічними змінами.

Різні тканини не однаково чутливі до змін кровопостачання. Тому порушення в них при ішемії настають відповідно не однаково швидко. За ступенем чутливості до ішемії на першому місці стоїть ЦНС, потім серцевий м'яз, нирки та інші внутрішні органи. Ішемія в кінцівках супроводжується болями, відчуттям оніміння, «повзання мурах» та дисфункцією скелетних м'язів (облітеруючим ендартеріїтом).

Якщо кровотік в зоні ішемії не зупиняється впродовж відповідного часу, виникає змертвіння тканин, яке називають **інфарктом**. При

патолого-анатомічному розтині в одних випадках виявляють так званий *білий інфаркт* (у процесі змертвіння кров надходить у зону ішемії і звужені судини зостаються тут заповнені лише плазмою крові без еритроцитів), в інших випадках — так званий *червоний*, або *геморагічний, інфаркт* (кров надходить колатеральним шляхом у недостатній кількості і настільки повільно, що тканина мертвіє, стінки судин виявляються зруйнованими, і еритроцити мовби «нафаршировують» всю тканину та фарбують її у червоний колір.

Наслідки ішемії, особливо довготривалої, як правило, несприятливі.

Характер обмінних, функціональних і структурних змін в ішемізованій ділянці тканини або органа визначається ступенем кисневого голодування, тяжкість якого залежить від швидкості розвитку і типу ішемії, її довготривалості, локалізації, характеру колатерального кровообігу, функційного стану органа або тканини.

Ішемія життєво необхідних органів (мозок, серце) має більш тяжкі наслідки, ніж ішемія нирок, селезінки, легень, та ішемія останніх має більш тяжкі наслідки у порівняні з ішемією скелетної, м'язової, кісткової або хрящової тканини.

Вказані органи характеризуються високим рівнем енергетичного обміну, але, незважаючи на це, їх колатеральні судини функціонально абсолютно або відносно не спроможні компенсувати порушення кровообігу. Навпаки, скелетні м'язи, і особливо сполучна тканина, завдяки низькому рівню обміну енергії в них, більш стійкі в умовах ішемії.

Велике значення у розвитку ішемії має попередній функціональний стан органа або тканини.

Утруднення припливу артеріальної крові в умовах підвищеної функціональної активності органа або тканини більш небезпечне, ніж в умовах спокою.

Особливо велика роль невідповідності функції органа і його кровозабезпечення при наявності органічних змін в артеріях. Це пов'язано з тим, що органічні зміни судинної стінки, з одного боку, обмежують її здатність до розширення при підвищеному навантажені, а з іншого боку, роблять її більш чутливою до різних спазматичних впливів.

Крім того, можливість посилення колатерального кровообігу в склеротично змінених судинах також дуже обмежена.

7.4. Стаз

***Стаз** — це сповільнення і зупинка кровотоку в капілярах, дрібних артеріях і венах.*

Розрізняють *справжній* (капілярний) стаз, який виникає внаслідок патологічних змін в капілярах або порушення реологічних влас-

тивостей крові, *ішемічний* — унаслідок повного припинення припливу крові з відповідних артерій у капілярну стінку, і венозний.

Венозний і ішемічний стази є наслідком простого сповільнення і зупинення кровотоку. Ці стани виникають у зв'язку з тими ж причинами, що і венозна гіперемія й ішемія. Венозний стаз може бути результатом здавлювання вен, закупорки їх тромбом або емболом, а ішемічний — наслідком спазму, здавлювання або закупорки артерій. При усуненні причин стазу спостерігається відновлення нормального кровотоку. Навпаки, прогресування ішемічного і венозного стазу спричинює розвиток справжнього. При справжньому стазі стовп крові в дрібних венах стає нерухомим, кров гомогенізується, еритроцити набухають і втрачають значну частину свого пігменту. Плазма разом із вивільненим гемоглобіном виходить за межі судинної стінки. В тканинах осередку справжнього капілярного стазу відзначається різке порушення живлення, змертвіння.

Основними причинами, які викликають стаз в мікросудинах, є порушення реологічних властивостей крові. Реологічні властивості крові як неоднорідної рідини мають особливо важливе значення при її течії по мікросудинах, просвіт яких можна зіставити з величиною її формених елементів. Унаслідок руху в просвіті капілярів і прилеглих до них дрібних артерій і вен еритроцити і лейкоцити змінюють свою форму — вигинаються, витягуються в довжину і т. д. Нормальна течія крові по мікросудинах можлива тільки, якщо:

— формені елементи можуть легко деформуватися;

— вони не склеюються між собою і не утворюють агрегати, які могли б ускладнювати кровотік і навіть повністю закупорювати просвіт мікросудин;

— концентрація формених елементів крові не є надлишковою.

Ці якості важливі перш за все для еритроцитів, тому що їх кількість у крові людини приблизно в тисячу разів перевищує кількість лейкоцитів.

Порушення реологічних властивостей крові в мікросудинах головним чином пов'язані зі змінами якостей еритроцитів у крові, яка по них протікає. Основні фактори, які визначають порушення реологічних властивостей крові в мікросудинах організму, такі:

— порушення деформування еритроцитів;

— порушення структури кровотоку в мікросудинах;

— посилена внутрішньосудинна агрегація еритроцитів, які викликають стаз крові в мікросудинах;

— зміна концентрації еритроцитів у циркулюючій крові.

Механізм розвитку справжнього стазу пояснюється внутрішньокапілярною агрегацією еритроцитів, тобто їх склеюванням і утворенням конгломератів, які ускладнюють кровотік. При цьому підвищується периферичний опір.

Агрегація виникає внаслідок зміни фізичних властивостей плазмолеми еритроцитів під безпосередньою дією факторів, які проникають усередину капілярної судини.

Результати електронно-мікроскопічного вивчення феномена агрегації еритроцитів свідчать про те, що їх поверхня, гладка за нормальних умов, при посиленій агрегації стає нерівною, «пухнастою», змінюються сорбційні властивості еритроцитів відносно деяких фарбників, що свідчить про порушення їнього фізико-хімічного стану.

У патогенезі справжнього стазу важливе значення надається сповільненню кровотоку в капілярних судинах у результаті згущення крові.

Провідну роль при цьому відіграє підвищення проникності стінки капілярних судин, розташованих в зоні стазу. Цьому сприяють етіологічні фактори, які викликають стаз, і метаболіти, які утворюються в тканинах.

Особливе значення в механізмі стазу мають біологічно активні речовини (серотонін, брадикінін, гістамін), а також ацидотичне зрушення тканинного стану тканевої реакції середовища і його колоїдного стану. Як результат, відзначається підвищення проникності судинної стінки і розширення судин, яке призводить до згущення крові, сповільнення кровотоку, агрегації еритроцитів і, як наслідок, — до стазу. Особливо важливим є вихід у тканини плазмових альбумінів, які сприяють негативному заряду еритроцитів, що може супроводжуватися їхнім випадінням із зваженого стану.

7.5. Тромбоз

***Тромбоз** — це прижиттєве відкладення на внутрішній поверхні кровоносних судин згустка стабілізованого фібрину і формених елементів крові.*

Згустки крові можуть бути пристінковими (частково зменшують просвіт судин) і закупорювальними. Перший різновид тромбів частіше за все виникає в серці і стовбурах магістральних судин, другий — у дрібних артеріях і венах.

У залежності від того, які компоненти мають перевагу в структурі тромбу, розрізняють *білі*, *червоні* і *змішані* тромби.

В першому випадку тромб утворють тромбоцити, лейкоцити, а також невелика кількість білків плазми, в другому — еритроцити,

скріплені нитками фібрину, змішані тромби являють собою білі і червоні шари, які чергуються.

Причиною тромбозу є захворювання, при яких уражається судинна стінка. Це, перш за все, захворювання запальної природи (ревматизм, висипний тиф, бруцельоз, сифіліс), а також атеросклероз, ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба, алергічні процеси.

Ще з минулого століття сформувалось чітке уявлення про основний механізм тромбоутворення у вигляді тріади Вірхова.

1. Ураження судинного ендотелію, яке виникає під дією фізичних (механічна травма, електричний шок), хімічних ($NaCl$, $FeCl_3$, $HgCl_2$, $AgNO_3$) і біологічних (ендотоксини, мікроорганізми) чинників унаслідок порушення її живлення і метаболізму.

Пристінковий тромб утворюється перш за все на ділянці ушкодження стінки судини. Це пояснюється, з одного боку, тим, що з ураженої внутрішньої оболонки судини виділяються фактори згортання крові, які активують процес тромбоутворення, а з іншого — локальним пригніченням фібринолізу, утворенням в ендотелії кровоносних судин простагландину I (простоциклін) і його ендоперокису, які справляють в нормі виражену антиагрегаційну дію на тромбоцити.

Крім того, потужним ендогенним інгібітором синтезу простацикліну є адреналін, який сприяє тромбоутворенню при стресових станах, а також у тих випадках, коли морфологічні утворення внутрішньої оболонки судини не виявляються.

2. Порушення активності систем згортання і протизгортання крові і судинної стінки. Підвищення активності системи згортання крові за рахунок збільшення в ній концентрації прокоагулянтів (протромбін, тромбін), як і зниження активності системи протизгортання (зменшення вмісту в крові антикоагулянтів або збільшення активності їхніх інгібіторів), у тому числі фібринолітичної, як правило, призводить до внутрішньосудинного згортання крові (ВСЗК) і тромбозу.

ВСЗК зумовлене швидким і значним надходженням у судинне русло факторів згортання крові, в тому числі тканинного тромбопластину, що спостерігається при шоку, гострому масивному гемолізі еритроцитів.

3. Сповільнення кровотоку та його порушення (завихрення в області аневризми). Цей фактор, мабуть, має менше значення, однак дозволяє пояснити, чому в венах тромби утворюються в п'ять разів частіше, ніж в артеріях, у венах нижніх кінцівок — у три рази частіше, ніж в артеріях, а також високу частоту тромбоутворення при декомпенсації кровообігу при довготривалому постільному режимі.

Процес тромбоутворення умовно можна поділити на дві фази: фазу адгезії, агрегації й аглютинації тромбоцитів (клітинна фаза) і фазу коагуляції (плазматична фаза згортання). Фізико-хімічна суть клітинної фази (первинний гемостаз) складається із зміни первинного потенціалу судинної стінки, заряду тромбоцитів та інших клітин крові, підвищенні адгезивно-агрегаційної здатності тромбоцитів, які викликають їх осідання на ушкодженій («чужорідній») поверхні внутрішньої оболонки судин (адгезія) і прилипання один до одного (агрегація).

З моменту розпаду тромбоцитів і виходу тромбоцитарних факторів згортання крові в зовнішнє середовище починається наступний етап тромбозу — плазматична фаза (фаза коагуляції крові). Фізико-хімічна і біохімічна суть цієї фази складається з кількох послідовних перетворень з типом коензим — ензим. Деякі з цих перетворень мають справжню ферментативну природу.

На першому етапі коагуляції крові відбувається активація протромбопластину тканин і крові з переведенням його у активний зовнішній і внутрішній тромбопластин. Зовнішній тромбопластин утворюється при взаємодії тканинних і плазматичних компонентів системи згортання крові. Кров'яний, або внутрішній, тромбопластин утворюється з тромбоцитарного тромбопластину при взаємодії факторів згортання плазми. Час утворення тканинного тромбопластину становить кілька секунд, у той час як для утворення кров'яного тромбопластину потрібні хвилини.

На другому етапі утворюється активний тромбін. Під дією протеолітичного ферменту тромбопластину відбувається відщеплення пептидів з обох кінців білкової молекули протромбіну з утворенням тромбіну (молекулярна маса 61 000) — високоспецифічного протеолітичного ферменту.

На третьому етапі під дією тромбіну відбувається перетворення фібриногену в фібрин з утворенням згустка.

Під час першої реакції перетворення молекули фібриногену (глікопротеїд з молекулярною масою 340 000) відщеплюються два або чотири негативно заряджених пептиди А і В. Друга реакція являє собою процес полімеризації утвореного фібрину — мономера в крупні молекули фібрину з молекулярною масою 5 000 000. Далі міжмолекулярні водневі зв'язки в фібрині — полімери — стають ще більш міцними під дією фібринстабілізуючого фактора плазми крові. В нормі цей фактор неактивний, однак під дією тромбину та іонів кальцію активується.

Фібрин у вигляді ниток, які лежать компактно або пухко, являє собою основну масу тромбу. В комірках утвореної сітки розташову-

ються клітини крові (агреговані тромбоцити, скупчення лейкоцитів та еритроцитів).

На завершальному етапі згортання крові під дією тромбостеніну (ретрактозиму), який виділяється з інтактних тромбоцитів, настає скорочення (згідно з типом скорочення актоміозину) фібринових волокнин і волоконець, виявлених у тромбоцитах з допомогою електронного мікроскопа. Відбувається стиснення (ретракція) і ущільнення згустка.

Ретракція — це лабільний процес, який порушується при дії на тромбоцити хімічних (солі ртуті, кобальту, міді, фтору, формальдегід, ефір, хлороформ) і фізичних (нагрівання вище 57 °С, заморожування, дія ультразвуку) чинників. При цьому спостерігається повне пригнічення реакції.

Для нормального перебігу ретракції необхідна наявність іонів кальцію, глюкози, АТФ, фізіологічний перебіг гліколізу, відповідні співвідношення між концентрацією тромбіну і фібриногену, а також фібриногену і тромбоцитів.

Однак механізм тромбоутворення в артеріях і венах різний. Венозні тромбози виникають у результаті активації плазмової ланки гемостазу, артеріальні — на тлі судинно-тромбоцитарних конфліктів.

Клінічним варіантом венозного тромбозу є ДВС-синдром, вроджений дефіцит антитромбіну III, протеїнів С і S.

До клінічних варіантів артеріального тромбозу належать тромбоцитопенічна пурпура (ТПП) і гемолітикоуремічний синдром (ГУС).

Клінічна картина ТПП складається з тромбоцитопенії, гемолітичної анемії і флуктуючих ознак ішемії, які поєднуються з розладами нервової системи. Більшість цих синдромів характерні для ГУС, який відрізняється від ТПП наявністю гострої ниркової недостатності, відсутністю неврологічної симптоматики.

Тромботичні маси, які складаються з тромбоцитів і невеликої кількості фібрину, розкидані при ТПП по всій артеріокапілярній системі, які викликають при цьому характерну інтермітуючу симптоматику та ознаки ішемії в самих різних органах.

При ГУС внутрішньосудинна агрегація тромбоцитів із посиленим фібринолізом майже виключно обмежена басейном ниркових судин. В обох ситуаціях (і при ТПП, і при ГУС) ступінь внутрішньосудинної агрегації корелює з рівнем тромбоцитопенії. У хворих на ТПП кількість тромбоцитів нижча, ніж у хворих на ГУС. Поряд із тромбоцитопенією для більшості хворих на ТПП і ГУС характерна фрагментація еритроцитів, яка викликана ускладненням її руху по частково тромбованих артеріолах і капілярах. Часто розвиваються симптоми мікроангіоспастичної гемолітичної анемії з характерною морфологічною картиною

шизоцитозу («обрізана» форма еритроцитів), який виявляється в мазках периферичної крові.

Наслідки тромбозів можуть бути різними. Враховуючи його значення як кровоспинного механізму при гострій травмі, яка супроводжується кровотечею, тромбоз потрібно розглядати із загальнобіологічної позиції як пристосувальне явище.

У той же час тромбоутворення при різних хворобах (атеросклероз, облітеруючий ендартеріїт, цукровий діабет та ін.) може супроводжуватися тяжкими наслідками, які викликаються гострими порушеннями кровообігу в зоні тромбованої судини.

Розвиток некрозу (інфаркту) в зоні тромбованої, позбавленої колатералій, судини — кінцевий етап тромбозу. Особливо значною є роль тромбозу вінцевих артерій у розвитку інфаркту міокарда.

Крім того, згідно з тромбогенною теорією з пристінковим тромбоутворенням і внутрішньостінковим згортанням крові, яке супроводжується організаційно-пластичним процесом, пов'язують розвиток атеросклерозу.

Наслідки тромбозу: асептичні (ферментативні, аутолітичні) розплавлення, організація (розсмоктування із заміщенням сполучною тканиною); реканалізація, септичне (гнійне) розплавлення. Останнє є особливо небезпечним, тому що спричинює септикопіємію й утворення багатьох абсцесів у різних органах.

7.6. Емболія

***Емболія** — це процес перенесення потоком крові або лімфи елементів, які в нормі у судинному руслі не зустрічаються, і закупорка ними кровоносних і лімфатичних судин.*

В залежності від характеру емболів, розрізняють емболію екзогенну (повітряну, газову, твердими чужорідними тілами, бактеріальну, паразитарну) та ендогенну, яка викликана тромбом, жиром, різними тканинами, навколоплідними водами.

За локалізацією розрізняють емболію великого, малого кола кровообігу і системи ворітної вени.

У всіх цих випадках рух емболів звичайно відбувається відповідно до природного поступового руху крові. Отже, джерелом емболії великого кола кровообігу є патологічні процеси в легеневих венах, порожнинах лівої половини серця, артеріях великого кола кровообігу; малого — патологічні зміни у венах великого кола кровообігу і правої половини серця.

До виникнення емболії ворітної вени призводять патологічні зміни в басейні цієї вени. Винятком є ретроградна емболія, коли рух ембола

підпорядковується не гемодинамічним законам, а силі тяжіння самого ембола. Розпізнають також парадоксальну емболію, яка спостерігається при незарощенні міжпередсердної та міжшлуночкової перегородки, в результаті чого емболи з вен великого кола кровообігу і правої половини серця переходять у ліву, обминаючи мале коло.

Базисні поняття (визначення)

Гемодинаміка — рух крові в організмі.

Дилатація — розширення (наприклад, просвіту судини).

Організація (тромбу) — розсмоктування з заміщенням сполучною тканиною.

Ембол — частка, яка в нормальних умовах у крові та лімфі відсутня.

7.7. Порушення мікроциркуляції

***Мікроциркуляція** — кровотік через систему дрібних судин (діаметр менше 100 мкм), які знаходяться в якомусь органі або тканині, за допомогою якого клітини отримують живлення і звільнюються від метаболітів, катаболітів, у результаті мінливості потоку крові, який відповідає потребам тканин (О.М. Чернух, 1975).*

Останнім часом у системі периферичного кровообігу умовно виділяють мікроциркуляторне, або судинне, русло, яке, в свою чергу, відповідно до поділу судин на кровоносні і лімфоносні, ділиться на мікроциркуляторне кровоносне і лімфоносне русла. Мікроциркуляторне кровоносне русло складається з судин, діаметр яких не перевищує 100 мкм, тобто артеріол, метартеріол, капілярних судин, венул і артеріовенулярних анастомозів. У ньому здійснюються доставка поживних речовин і кисню до тканин і клітин, видалення з них вуглекислоти та шлаків, підтримка рівноваги, рідини, що притікає і відтікає, оптимальний рівень тиску в периферичних судинах і тканинах.

Мікроциркуляторне лімфоносне русло представлене початковим відділом лімфатичної системи, в якому відбувається утворення лімфи та надходження її у лімфатичні капіляри. Процес утворення лімфи має складний характер і полягає у переході рідини та розчинених у ній речовин, у тому числі й білків, крізь стінку кровоносних капілярних судин у міжклітинний простір, поширення речовин у периваскулярній сполучній тканині, резорбції капілярного фільтрату в кров, резорбції білків і надлишку рідини в лімфоносні шляхи і т. д.

Таким чином, за допомогою мікроциркуляторного кровообігу відбувається щільна гематоінтерстиціальна і лімфоінтерстиціальна взаємодія, направлена на підтримку необхідного рівня метаболізму

в органах і тканинах у відповідності до їхніх власних потреб, а також потреб організму в цілому.

Методи вивчення мікроциркуляторного судинного русла. Комплексне вивчення стану мікроциркуляції в нормі та при її порушеннях досягається фізіологічними і морфологічними методами. Перш за все, потрібно вказати на широке використування в клініці й експерименті кіно- і фотозйомки, телевізійної мікроскопії, фотоелектричної реєстрації та ін.

Класичними об'єктами для біомікроскопії в умовах експерименту є брижа жаби, щура та інших теплокровних тварин, перегородка крила кажана, защічний мішок хом'яка, вухо кроля, райдужна оболонка ока, а також інші органи і тканини.

Для вивчення мікроциркуляції у людини використовують мікросудини кон'юнктиви та райдужної оболонки очей, слизової оболонки носа та рота.

Застосування світловодної техніки дозволяє вивчити особливості мікроциркуляції й у внутрішніх органах (головному мозку, нирках, печінці, селезінці, легенях, скелетному м'язі та ін.).

Великий внесок у справу розробки теоретичних, експериментальних і прикладних аспектів проблеми мікроциркуляції внесли провідні патофізіологи О.М. Чернух (1979), Ю.В. Биць та ін.

Типові порушення мікроциркуляції. Відповідно до загальноприйнятої класифікації E. Maggio (1965), розлади мікроциркуляції поділяють на внутрішньосудинні, пов'язані зі зміною самих судин та позасудинні порушення.

Внутрішньосудинні порушення. Найбільш важливими внутрішньосудинними порушеннями є розлади реологічних властивостей крові у зв'язку зі зміною суспензійної стабільності клітин крові та її в'язкості. За нормальних умов кров має характер стабільної суспензії клітин в рідкій частині.

Збереження суспензійної стабільності крові забезпечується величиною негативного заряду еритроцитів та тромбоцитів, визначеним співвідношенням білкових фракцій плазми (альбумінів, з одного боку, глобулінів і фібриногену — з іншого), а також достатньою швидкістю кровотоку. Зменшення негативного заряду еритроцитів, причиною якого частіше за все є абсолютне або відносне збільшення вмісту позитивно заряджених макромолекул глобулінів і (або) фібриногену, та їх адсорбція на поверхні еритроцитів, яка призводить до зниження суспензійної стабільності крові, до агрегації еритроцитів та інших клітин крові. Зниження швидкості кровотоку збільшує цей процес. Описаний феномен отримав назву «сладж» (рис. 7.2). Основними особли-

востями сладжованої крові є прилипання один до одного еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів та підвищення в'язкості крові, що утруднює її перфузію крізь мікросудини.

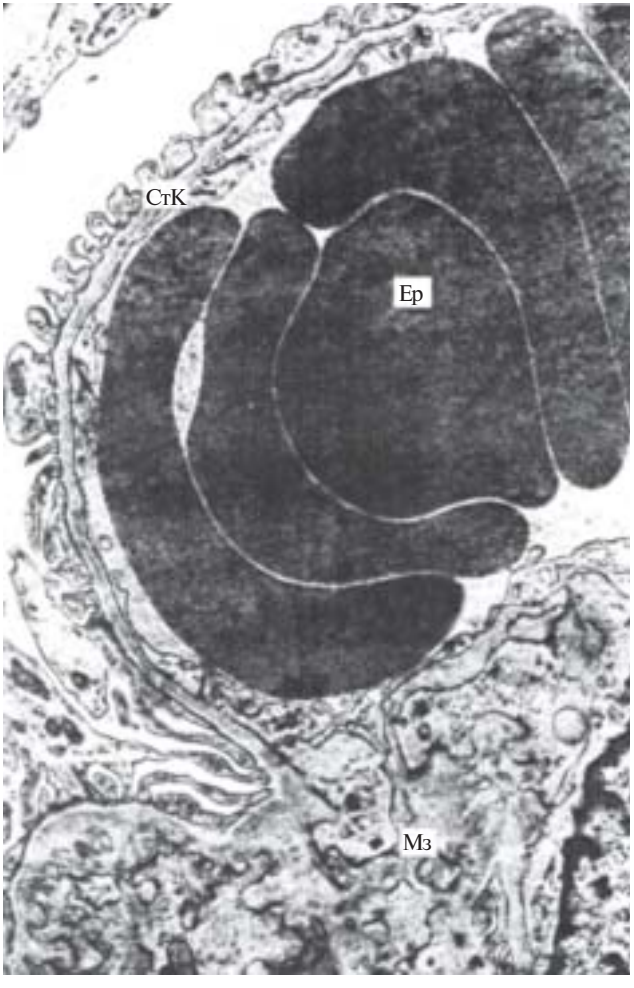


Рис. 7.2. Сладж-феномен.
У просвіті капіляра ниркового клубочка еритроцити (Ер), які гемолізуються, у вигляді монетних стовпчиків: СтК — стінка капіляра, Мз — мезангій × 14 500 (за С.М. Сєкаловою)

У залежності від характеру дії, сладж може бути зворотним (при наявності тільки агрегації еритроцитів) і незворотним. В останньому випадку має місце аглютинація еритроцитів. У залежності від розмірів агрегатів, характеру їх контурів і щільності упаковки еритроцитів, розрізняють такі типи сладжа:

— класичний (крупні розміри агрегатів, нерівні риси контурів і щільна упаковка еритроцитів);

— декстрановий (різна величина агрегатів, округлі риси);

— аморфний гранульований (велика кількість дрібних агрегатів у вигляді гранул, які складаються всього з декількох еритроцитів).

Розміри агрегатів при різних видах сладжа можуть бути від 10 × 10 до 100 × 200 мкм та більше.

Процес формування агрегатів клітин крові має певну послідовність. У перші хвилини після пошкодження, переважно в капілярних судинах і венулах, утворюються агрегати з тромбоцитів та хіломікронів. Вони щільно фіксуються до стінки мікросудин та утворюють «білий тромб», або виносяться в інші відділи судинної системи до нових осередків тромбоутворення.

Еритроцитарні агрегати утворюються в перші години після пошкодження спочатку у венулах, а потім і в артеріолах, що зумовлено зниженням швидкості кровотоку. Через 12–18 год розвиток указаних порушень прогресує як за вираженістю проявів, так і за поширеністю. Можливий і зворотній розвиток у напрямку агрегації.

Порушення мікроциркуляції проявляється частковим або повним закупорюванням судин, різким сповільненням кровотоку, сепарацією і відокремленням плазми від еритроцитів, маятникоподібним рухом плазми з завислими в ній агрегатами і стазом крові.

Таким чином, сладж — феномен, який виникає первинно у вигляді місцевої реакції тканин на пошкодження, в подальшому своєму розвитку може набути характеру системної реакції, тобто генералізованої відповіді організму. В цьому полягає його загальнопатологічне значення.

Порушення, пов'язані зі змінами самих судин, або порушення проникності судин обміну. Судини (капілярні судини і венули) характеризуються двома основними функціями: здійсненням руху крові та здатністю пропускати в напрямку кров — тканина і назад воду, розчинені гази, кристалогідрати і великомолекулярні (білкові) речовини.

Морфологічною основою проникності капілярних судин і венул є ендотелій і базальна мембрана.

Механізм переходу речовини крізь судинну стінку може бути активним і пасивним.

Якщо сили, які забезпечують транспорт речовин, знаходяться за межами судинної стінки, а транспорт здійснюється відповідно до концентраційних і електрохімічних градієнтів, такий вид транспорту називається **пасивним**. Існує він, головним чином, для перенесення води, розчинених газів і низькомолекулярних речовин, тобто таких речо-

вин, які вільно проникають крізь судини обміну, у зв'язку з чим зміни проникності суттєво не впливають на швидкості їх переходу.

Активний характер транспорт речовин має тоді, коли він здійснюється проти концентраційного і електрохімічного градієнтів (транспорт «угору») і для його здійснення необхідна певна кількість енергії. Особливо велику роль відіграє механізм у транспортуванні білків та інших, у тому числі й чужорідних, молекул.

При патології часто спостерігається збільшення або зменшення інтенсивності переходу речовин крізь судинну стінку не тільки за рахунок зміни інтенсивності течії крові, але й унаслідок справжнього порушення судинної проникності, яке супроводжується зміною структури стінки судин обміну і посиленим переходом великомолекулярних речовин.

Із двох можливих варіантів порушення судинної проникності (зменшення, збільшення) частіше зустрічається останній.

У механізмі підвищення судинної проникності при травмі, опіку, запаленні, алергії велике значення мають кисневе голодування тканин, ацидотичне зрушення реакції середовища, накопичення місцевих біологічно активних речовин і т. д.

Згідно з сучасними уявленнями біологічно активні аміни (гістамін, серотонін) і їх природні лібератори, а також брадикінін, справляють короткочасну дію на проникність судинної стінки, впливаючи на контрактильні елементи судин, головним чином венул. При різних патологічних процесах, особливо при запаленні, яке викликане слабкими агентами (тепло, ультрафіолетові промені, деякі хімічні речовини), ці чинники відтворюють ранню фазу підвищення судинної проникності (10–60 хв).

Більш пізні порушення проникності судинної стінки (від 60 хв до декількох діб) викликаються протеазами, калідином, глобулінами, речовинами, які виділяються нейтрофільними гранулоцитами. Дія цих чинників направлена на стінку капілярних судин — міжклітинний цемент ендотелію і базальну мембрану — і полягає у фізико-хімічних змінах (у тому числі й деполімеризації) складних білково-полісахаридних комплексів. При сильному пошкодженні тканин підвищення проникності судинної стінки має монофазний характер і зумовлене впливом протеаз і кінінів.

Позасудинні порушення. Найбільш важливими є два типи позасудинних порушень. Одні з них суттєво впливають на стан мікроциркуляції, є додатковими патогенетичними механізмами її порушень в умовах патології. Перш за все, це реакція тканинних базофілів навколишніх судин сполучної тканини на ушкоджувальні агенти.

При деяких патологічних процесах (запалення, алергічні ураження тканин та ін.) зі тканинних базофілів при їх дегрануляції в оточуючий мікросудини інтерстиціальний простір викидаються біологіч-но активні речовини і ферменти.

Дія ушкоджувальних агентів на тканини супроводжується звільненням із лізосом протеолітичних ферментів і їхньою активацією, які потім розщіплюють складні білково-полісахаридні комплекси основної проміжної речовини. Наслідком указаних порушень є деструктивні зміни базальної мембрани мікросудин, а також волокнистих структур, які утворюють своєрідний остов, в якому знаходяться мікросудини. Очевидна роль указаних порушень у зміні проникності судин, їх просвіту й уповільненні течії крові.

Другий тип порушень навколишньої тканини включає в себе зміни периваскулярного транспорту інтерстиціальної рідини разом із розчиненими в ній речовинами, утворення і транспортування лімфи.

Збільшення транссудації міжтканинної рідини спостерігається при збільшенні гідродинамічного тиску крові на стінки мікросудин (найбільш частою причиною цього є застій крові місцевого характеру або викликаний загальною недостатністю кровообігу); при зменшенні онкотичного тиску крові (основними причинами є зниження продукції білків плазми, перш за все альбумінів, наприклад, при голодуванні, запальних і дистрофічних змінах в паренхімі печінки, розладах травлення і кишкового всмоктування, значна втрата білків при великих опіках, ентероколіті, геморагії, лімфорагії, а також при хворобах нирок запальної та дистрофічної природи).

Таким чином, існують такі порушення мікроциркуляції.

Внутрішньосудинні порушення: зменшення або збільшення в'язкості крові, гіпер- або гіпокоагуляція крові, уповільнення або прискорення течії крові, сладжування крові.

Позасудинні порушення: дегрануляція тканинних базофілів і вихід у оточуючу судини тканину біологічно активних речовин і ферментів, зміна периваскулярного транспорту інтерстиціальної рідини.

Порушення стінки мікросудин: підвищення або зниження проникності судин, діапедез клітин крові, переважно лейкоцитів та еритроцитів.

Патогенез основних порушень мікроциркуляції: збільшення в'язкості крові призводить до абсолютної поліцитемії, агрегації клітин крові, знезводнення організму, зменшення індексу альбумін — глобулін, мікроглобулінемії та гіперфібриногенемії.

Підвищення проникності судин викликає на ранній стадії скорочення контрактильних елементів венул, активізує дію гістаміну і серото-

ніну, в більш пізній стадії призводить до деполяризації білково-полісахаридних комплексів базальної мембрани капілярів, посилює дію кінінів і протеаз.

Діапедез еритроцитів є наслідком порушення цілісності стінки мікросудин, підвищення її ламкості під дією протеаз або ушкоджувальних чинників. Діапедез еритроцитів проявляється мікрокрововиливом.

Базисні поняття (визначення)

Ангіоспазм — звуження або закриття просвіту судин, унаслідок дії на нервово-м'язовий апарат артерійної стінки різних емоційних, біологічних, хімічних та інших чинників.

Гіперемія — почервоніння.

Компресія — здавлювання артерій.

Обтурація — закриття просвіту судин.

Суспензійна стабільність крові — постійне збереження суспензії клітин крові у рідкій її частині.

Тургор — напруження.

Глава 8
ЗАПАЛЕННЯ

Запалення є найбільш розповсюдженим патологічним процесом. Немає жодної галузі медицини, яка б не була пов'язана з профілактикою, діагностикою і лікуванням запального процесу.

У зв'язку з цим знання загальних механізмів виникнення, розвитку і результату запалення необхідні лікарю і провізору для розв'язання питань його фармакологічної корекції. Протягом історії розвитку медицини було подано безліч визначень запалення. Визначення, що відповідає сучасному етапу розвитку медицини, було запропоновано видатним радянським патофізіологом О.М. Чернухом (1979). Воно базується на аналізі великого фактичного матеріалу про молекулярно-біологічні закономірності розвитку цього феномена.

***Запалення** — це реакція, яка виникла в ході еволюції живих тканин на місцеве ушкодження; вона складається зі складних змін мікроциркуляторного русла, системи крові та сполучної тканини, що спрямовані, врешті-решт, на ізоляцію й усунення ушкоджувального агента і відновлення (чи заміщення) ушкоджених тканин.*

8.1. Етіологія і патогенез запалення

Серед причин запалення розрізняють ***екзогенні (зовнішні) фактори*** (мікроорганізми: бактерії, віруси, грибки; тваринні організми; найпростіші, черв'яки, комахи; хімічні речовини: кислоти і луги; стороннє тіло, тиск, розриви; термічні впливи: холод, тепло; променева енергія: рентгенівські, ультрафіолетові, радіоактивні промені) і ***ендогенні (внутрішні) фактори***, що виникають у самому організмі в результаті іншого захворювання (жовчні чи сечові камені, тромби, комплекси антиген — антитіло, осередки некрозу, гематома та ін.). Ці прояви запальної реакції тканин на ушкодження реалізуються на рівні клітин, мікроциркуляції та сполучної тканини.

Активна регуляція клітинних процесів (гомеокінез) здійснюється із використанням енергії електронного транспорту, високої енергії фосфатів та енергії, яка виникає у зв'язку з іонними градієнтами.

В патогенезі запалення умовно розрізняють три стадії: альтерацію, ексудацію та проліферацію.

Запалення починається з ушкодження клітини — **альтерації.** Альтерацію може викликати будь-який ушкоджувальний агент, котрий за силою та довготривалістю перевершує адаптаційні можливості тканини.

Альтерація є для клітин та тканин сигналом неблагополуччя, що наближається, та одночасно з ушкодженням включає ряд механізмів, спрямованих на те, щоб знизити інтенсивність ушкодження, локалізувати його та заповнити дефект, який виник. Розрізняють первинну і вторинну альтерацію.

Первинна альтерація — результат ушкоджувальної дії запального фактора й залежить в основному від його властивостей, отже, первинна альтерація ще не компонент запалення, оскільки запалення — це реакція на ушкодження, тобто на первинну альтерацію.

Вторинна альтерація є наслідком впливу на сполучну тканину, мікросудини та кров лізосомальних ферментів, які звільнились з клітин, та активних метаболітів кисню. Вона є невід'ємною частиною запального процесу, бо є реакцією організму на вже викликане причиною пошкодження.

Один з найбільш важливих механізмів ушкодження, що має велике значення для перебігу запального процесу, — вихід з ушкоджених органел клітини (лізосом) лізосомальних ферментів (кілька десятків). Лізосомальні ферменти мають високу активність і здатні зруйнувати як саму клітину, так і міжклітинні утворення. Розрізняють лізосомальні ферменти, що впливають на білки і пептиди (гістогеназа, нейтральна протеїназа, різні катепсини, колагеназа, еластаза, активатор плазміногену, активатор кініногену, гематотоксичний фактор, фактор, що генерує протеазу), на ліпіди (кисла ліпаза, фосфоліпаза A_1, A_2, холінестераза, глюкоцеребролідаза, галактоцеребролідаза та ін.), на вуглеводи (лізоцим, гіалуронідаза, нейрамідаза, α- і β-галактозидаза, α- і β-ацетилгалактозамінідаза та ін.), на нуклеїнові кислоти (кисла ДНКаза, кисла РНКаза).

В перші години розвитку запалення істотне значення мають лізосомальні протеази типу хемотрипсину, а в більш пізній період — катепсини. Лізосомальні ферменти викликають ушкодження клітин і тканин, впливаючи на перебіг запального процесу.

Дія лізосомальних ферментів пов'язана з двома механізмами:

— первинним лізисом клітини;

— ендоцитозним механізмом біологічного транспорту, за допомогою якого лізосоми здатні поглинати адсорбовані їхніми мембранами

частки з клітинної протоплазми, що потім піддаються впливу лізосомальних ферментів.

Саме ушкодження клітин і мікросудин є пусковими моментами запальної реакції.

За стадією альтерації випливає стадія ексудації.

***Ексудація** — це вихід рідкої частини крові, електролітів, білків і клітин через судинну стінку в запалену тканину.*

Рідина, яка виходить із судин, називається ***ексудатом.*** Вона або просочує запалену тканину, або зосереджується в якій-небудь порожнині. Наприклад, при запаленні судинної оболонки ока — у передній камері ока, при запаленні серцевого м'яза — в перикардіальній ділянці та ін.

Основна причина ексудації — підвищення проникності судинної стінки капілярних судин і венул. Вихід води і розчинених у ній речовин відбувається:

— у місцях зіткнення ендотеліальних клітин;

— за допомогою мікропіноцитозу.

В останньому випадку клітини ендотелію здатні «поглинати» найдрібніші краплі рідини, переправляти їх на протилежний край клітини та викидати у найближче середовище **(екструзія).**

Паралельно з ушкодженням клітин і тканин ранні стадії запального процесу характеризуються **судинною реакцією.** Реакція мікросудинного русла виникає майже одночасно з ушкодженням.

Найбільш ранньою і дуже короткочасною реакцією мікросудин на ушкодження є ***констрикція** (спазм) **артеріол***, що продовжується від 10–20 с до декількох хвилин. Констрикція артеріол, яка обмежує місцевий кровообіг, очевидно, є проявом захисної реакції, яка здійснюється адреналіноподібними речовинами.

Однак переважною реакцією мікросудинного русла на ушкодження є **вазодилятація** (розширення судин). У місці ушкодження клітин, тканин і органів розкриваються всі артеріо-венозні анастомози, максимально розслаблюються прекапілярні сфінктери та всі капіляри, підвищується обмін речовин, збільшується приплив до осередка запалення лейкоцитів, активізується лімфатична система. Стадія вазодилятації називається *артеріальною гіперемією*. У патогенезі її розвитку мають місце як рефлекторні фактори, так і гуморальні, метаболічні і нейропаралітичні. З розвитком запалення артеріальна гіперемія замінюється на *венозну*. Цьому сприяють зміни реологічних властивостей крові (згущення крові, крайове розташування лейкоцитів, активація фактора Хагемана та ін.), підвищення проникності кровонос-

них стінок і набряк ендотелію судин, а також набряк прекапілярних тканин. Усі ці фактори (крові, судинної стінки і навколишньої тканини) призводять спочатку до утруднення відтоку крові по венах, а потім і до повної зупинки течії крові — **стазу.**

При стазі еритроцити утворюють агрегати, мовби зчепившись один з одним і з ендотелієм. Надалі еритроцити піддаються лізису.

Усі стадії судинної реакції — від гіперемії до стазу — вперше в 1867 р. вивчив і описав учень Р. Вірхова Юліус Конгейм. Він також описав процеси еміграції лейкоцитів через судинну стінку (дослід Конгейма) й у 1887 р. спробував пояснити місцеві клінічні ознаки запалення порушеннями мікроциркуляції. Деякі положення цієї теорії підтверджуються сучасними методами досліджень.

Кожна стадія запального процесу, і насамперед судинна, значною мірою пов'язана з виділенням комплексу фізіологічно активних речовин — медіаторів і модуляторів запалення. Ці ж речовини в умовах нормальної життєдіяльності організму також утворюються в різних органах і тканинах, але у фізіологічних концентраціях, і є відповідальними за регуляцію функцій на клітинному і тканинних рівнях (М.О. Клименко та ін.). При запаленні, вивільнюючись у великих кількостях безпосередньо в осередку запалення внаслідок активації клітин і рідких середовищ, вони набувають нову якість — медіаторів запалення.

***Медіатори** (посередники) запалення — це біологічно активні речовини, відповідальні за виникнення або підтримку тих чи інших запальних процесів (підвищеної судинної проникності, еміграції й т. д.).*

Практично всі медіатори є і модуляторами запалення, тобто здатні підсилювати чи ослаблювати виразність запальних явищ. Медіаторна ланка є основною у патогенезі запалення. Вона координує взаємодію великої кількості клітин — ефекторів запалення і зміну клітинних фаз в осередку запалення. Взаємодія медіаторів можлива на рівні їхнього синтезу чи секреції.

За походженням їх можна поділити на дві групи:

1) медіатори, що утворюються в клітинах (клітинні), — вазоактивні аміни (гістамін, серотонін), лейкокініни, лізосомальні ферменти, лімфокіни, лейкотрієни, простагландини, похідні арахідонової кислоти (ейкозаноїди), нейропептиди та ін.;

2) медіатори, що утворюються в рідких середовищах організму (гуморальні), — похідні комплементу, фактори системи згортання та протизгортання крові, кініни та ін.

Особливості біологічної дії, походження і хімічна природа медіаторів представлені в табл. 8.1.

Таблиця 8.1.

Біологічно активні речовини — медіатори (модулятори) запалення

Речовини	Джерело утворення	Основні види біологічної дії
Гуморальні медіатори (модулятори)		
Похідні комплементу: С5а, С3а, С3в, комплекс С5в–С9	Плазма крові, тканинна рідина	Вивільнюють гістамін, простагландини, лейкотрієни, фактор, який активує тромбоцити; забезпечують лізис мікроорганізмів; посилюють фагоцитоз, екзоцитоз гранул нейтрофілів; проявляють імуноадгеренцію; підвищують проникність посткапілярних венул
Кініни: брадикінін, калідин	Утворюються з кініногенів (α_2-глобулінів) під впливом калікреїнів у плазмі (нонапептид брадикінін) і в тканинній рідині (калідин або декапептид лізин (брадикінін))	Скорочують гладку мускулатуру вен; підвищують внутрішньокапілярний та венозний тиск; пригнічують еміграцію нейтрофілів; стимулюють міграцію і мітогенез Т-лімфоцитів та секрецію лімфокінів; посилюють проліферацію фібробластів, синтез колагену і простагландинів; зменшують або посилюють вивільнення гістаміну з тучних клітин, активуючи фактор Хагемана
Фактори системи згортання крові: гепарин, плазмін, фактор активації тромбоцитів, фактор Хагемана та ін.	Плазма крові	Вивільнюють медіатори з тромбоцитів; скорочують гладку мускулатуру судин; проявляють антикомплементарну активність; є факторами «запуску» процесів кініноутворення і згортання крові; підвищують проникність капілярів
Клітинні медіатори (модулятори)		
Вазоактивні аміни: гістамін, серотонін	Гістамін: базофіли і тучні клітини; серотонін: тучні клітини, тромбоцити, ентерохромафінні клітини	Медіатори гострої фази запалення: викликають швидке підвищення проникності мікросудин і порушення мікроциркуляції в осередку запалення; стимулюють моноцити; беруть участь у процесах проліферації; збільшують секрецію слизу (Г.)
Похідні арахідонової кислоти, чи ейкозаноїди: простагландини ($ПГЕ_2$), лейкотрієни ($В_4$), тромбоксани, гідропероксі- і гідроксикислоти (5-гідроксиейкозатетраєнова кислота)	Лейкоцити (в основному моноцити) і макрофаги; при стимуляції ядерних клітин утворюються майже всіма типами цих клітин	Підвищують проникність мікросудин; забезпечують хемокінез, агрегацію поліморфно-ядерних лейкоцитів, хемотаксис; викликають лихоманку та ін.

Продовження табл. 8.1.

Речовини	Джерело утворення	Основні види біологічної дії
Лізосомальні ферменти: нейтральні протеїнази (еластаза, катепсин G) і колагенази, що містяться в первинних азурофільних гранулах нейтрофілів	Фагоцити (гранулоцити) і моноцити (макрофаги)	Стимулюють хемотаксис; беруть участь у фагоцитозі; підвищують судинну проникність; забезпечують лізис вже «вбитих» мікроорганізмів
Лімфокіни: інтерлейкін-2, фактор, що пригнічує макрофаги; фактор, що активує макрофаги	Поліпептиди, які виробляються стимульованими лімфоцитами	Є регуляторами запалення: координують взаємодію нейтрофілів, макрофагів і лімфоцитів; контролюють імунні реакції
Неферментні катіонні білки	Азурофільні та специфічні гранули нейтрофілів	Ефективні після вивільнення з клітин; забезпечують адгезію й еміграцію лейкоцитів і підвищення проникності судин; мають високу бактерицидність; адсорбуючись на негативно зарядженій мембрані бактеріальної клітини шляхом електростатичної взаємодії, порушують проникність і структуру оболонки, викликаючи таким чином загибель мікроорганізмів
Активні метаболіти кисню: синглетний молекулярний кисень; перекис водню, пергідроксил (HO_2), гідроксильний радикал (HO), супероксиданіон	Одержуються у результаті біохімічних перетворень: арахідонової кислоти при утворенні ейкозаноїдів; при самоокисненні малих молекул, таких, як лейкофлавіни, катехоламіни, гідрохінони та ін.	Підвищують судинну проникність; стимулюють фагоцити і підсилюють їхню бактерицидну здатність; викликають вільно-радикальне окиснення ліпідів, білків, вуглеводів; ушкоджують нуклеїнові кислоти; спричиняють вивільнення ферментів і підтримують хронічне запалення
Нейропептиди: речовина Р, нейрокінін А, кальцитонін-гензв'язаний пептид	Вивільнюються С-волокнами в результаті активації флогогеном кінцевих розгалужень чуттєвих (аферентних) нейронів	Підвищують проникність судин (через медіатори тучних клітин при їх дегрануляції); потенціюють цитотоксичну функцію нейтрофілів; підсилюють адгезію нейтрофілів до ендотелію венул; беруть участь у механізмі розвитку болю при запаленні шляхом підвищення чутливості ноцицепторів до дії простагландину E_2 і простацикліну

Закінчення табл. 8.1.

Речовини	Джерело утворення	Основні види біологічної дії
Цитокіни, чи монокіни: фактор некрозу пухлин, інтерлейкін-1	Стимульовані моноцити і макрофаги; ці поліпептиди виробляються також нейтрофілами, лімфоцитами, ендотеліальними клітинами та ін.	Підвищують (через нейтрофіли) проникність судин; підсилюють адгезію й еміграцію лейкоцитів; підсилюють фагоцитоз (шляхом опсонізації патогенного фактора); стимулюють проліферацію і диференціювання клітин; викликають метаболічні ефекти, що лежать в основі лихоманки і сонливості
Норадреналін	Симпатичні нервові закінчення	Нормалізує підвищену проникність судин та їхній тонус
Адреналін	Мозкова речовина надниркової залози	Нормалізує підвищену проникність судин та їхній тонус

За синтезом розрізняють преформовані і знов утворені медіатори.

Преформовані медіатори синтезуються постійно, навіть при відсутності будь-якого ушкодження. Синтезовані медіатори накопичуються в спеціальних сховищах і вивільнюються з них повільно після виникнення ушкодження (наприклад, гістамін). Синтез інших медіаторів починається відразу після ушкодження у відповідь на нього. Такі медіатори називають знову утвореними (наприклад, простагландини).

За стадією ексудації випливає стадія проліферації.

***Проліферація** — це процес розмноження клітин сполучної тканини.*

Спільні властивості сполучнотканинних клітин виявляються здатністю до біосинтезу колагену, еластину, ретикуліну, деяких глікопротеїдів і глікозаміногліканів (мукополісахаридів). Найбільш диференційованими клітинами сполучної тканини є фібробласти.

У механізмі проліферації велике значення мають кейлони. Це водорозчинні термолабільні глікопротеїди з молекулярною масою 400 000. Вони регулюють клітинний розподіл через вплив на ферменти, необхідні для редуплікації ДНК.

8.2. Класифікація запалення

Запалення класифікується за:

— виразністю основного місцевого процесу: альтеративне, ексудативне (рис. I) і проліферативне;

— реактивністю організму: нормергічне, гіпоергічне і гіперергічне;

— видом ексудату: серозне, гнійне, геморагічне, фібринозне, змішане;

— перебігом: гостре, підгостре, хронічне.

Нормергічне запалення — запалення в нормальному організмі, із звичайним перебігом.

Гіперергічне запалення — запалення в сенсибілізованому організмі, із бурхливим перебігом. Класичними прикладами є феномен Артюса, реакція Пірке та ін. Найбільш виражені явища альтерації.

Гіпоергічне запалення — слабко виражене запалення або з в'ялим перебігом. Розрізняють позитивну гіпоергію, якщо запалення перебігає в умовах підвищеної стійкості до подразника (наприклад, в імунізованому організмі) і негативну гіпоергію, коли запалення спостерігається в людей з ослабленою реактивністю (наприклад, у виснажених при голодуванні, цукровому діабеті). У таких хворих запалення характеризується слабкою виразністю судинно-тканинних змін, затримкою елімінації флогогену й ушкодженої ним тканини, завершення запального процесу.

Великий вплив на перебіг запалення справляє стан реактивності організму, нервової, ендокринної й імунної систем, що дозволяє розглядати запалення як загальну реакцію організму на місцеве ушкодження тканини.

8.3. Основні фізико-хімічні зміни в осередку запалення

Основними фізико-хімічними змінами в осередку запалення є гіперосмія, гіперонкія, ацидоз.

***Гіперосмія** — підвищення осмотичного тиску.*

Причини: збільшення вмісту іонів калію. Механізми розвитку: а) вихід калію з ушкоджених клітин; б) звільнення калію з внутрішньоклітинних білків.

***Гіперонкія** — підвищення онкотичного чи колоїдно-осмотичного тиску.*

Причини: утворення низькомолекулярних білків і надходження білків у тканину з плазми крові при ексудації.

***Ацидоз** — зміна середовища убік «закисления».*

Причини: накопичення молочної кислоти, збільшення вмісту амінокислот, вільних жирних кислот і поява трикарбонових кислот.

Механізми розвитку: активізація гліколізу, лізосомальних протеаз, лізосомальних ліпаз і фосфоліпаз, порушення циклу Кребса і тканинного дихання.

Таким чином, ферменти, що звільняються з ушкоджених лізосом, гідролізують вуглеводи, що знаходяться в осередку запалення.

Білки, нуклеїнові кислоти, жири, продукти гідролізу надалі піддаються дії ферментів гліколізу, активність яких також підвищується. Це стосується й ферментів аеробного окиснення.

Подальше ушкодження клітин поєднується з ушкодженнями мітохондрій, у яких містяться ферменти циклу Кребса. У зв'язку з цим порушується окиснення й в осередку збільшується вміст проміжних продуктів вуглеводного (піровиноградна кислота, ацетон та ін.), білкового (пептози, альбумози, поліпептиди, молочна кислота та ін.), жирового (ацетооцтова кислота, γ -оксимасляна кислота) та інших обмінів.

У цілому катаболічні процеси характеризуються деполімеризацією білково-мукополісахаридних комплексів, розпадом білків, жирів і вуглеводів, появою вільних амінокислот, поліпептидів, аміносахарів, уронових кислот, кінінів, простагландинів та ін. Останні виявляють протизапальний ефект.

Однак поряд з катаболічними дуже рано в осередку запалення виявляються анаболічні процеси, що наростають на стадії проліферації (завершення запалення). Збільшується синтез ДНК і РНК, підвищується активність окиснювально-відновних ферментів, активізуються процеси дихання й окисного фосфорилування, поступово нормалізується обмін речовин. Саме глибокими фізико-хімічними порушеннями в осередку запалення (тканинний ацидоз, осмотична гіпертензія, підвищення онкотичного тиску) Шаде в 1923 р. пояснив виникнення місцевих ознак запалення, а Менкін, виділивши в 1948 р. специфічні для розвитку запалення речовини, такі, як лейкотаксин, ексудин, піреxсин, нехрозин, фактор лейкоцитозу та ін., став, таким чином, як і Шаде, основоположником сучасної теорії запалення, відомої під назвою **фізико-хімічної**, чи **біохімічної.**

8.4. Місцеві ознаки запалення

Ацидоз зумовлює набряки сполучної тканини, збільшує ексудацію і локальний набряк. Підвищення осмотичного тиску збільшує ексудацію. Ацидоз і підвищення осмотичного тиску створюють умови для появи **припухлості** (tumor) в осередку запалення.

Почервоніння (rubor) з'являється в результаті розширення (dilatatio) судин, збільшення припливу артеріальної крові, що містить оксигемоглобін яскраво-червоного кольору, і розкриття капілярів, які не функціонували раніше.

Надходженням у тканині більш теплої артеріальної крові і посиленням обміну речовин можна пояснити **підвищення локальної температури** (calor).

Біль (dolor) виникає в результаті подразнення чутливих нервових закінчень різними біологічно активними речовинами — медіаторами болю (брадикінін, гістамін, недоокиснені продукти обміну, такі, як молочна кислота), а також якоюсь мірою й унаслідок натягу тканини при набряку, що спричиняє стиснення чутливих нервових закінчень.

Різко виражений запальний процес, що супроводжується змінами метаболізму, кровообігу, іннервації в тканинах, як правило, виявляється **порушенням функції органа чи системи** (functio laesae).

8.5. Загальні ознаки запалення

Поряд з місцевими (чи зовнішніми) ознаками запалення: почервоніння, пухлина, біль, жар і порушення функції органа, в організмі виникають зміни, що заведенно називати загальними ознаками запалення. Вони, як правило, носять захисно-пристосовний характер.

Типовою загальною ознакою більшості запальних процесів є збільшення кількості лейкоцитів в одиниці об'єму периферичної крові — **лейкоцитоз** і зміна лейкоцитарної формули. Лейкоцити фагоцитують і знищують мікроорганізми.

Досить часто запалення супроводжується лихоманкою. Вона розвивається під впливом пірогенів, що утворюються нейтрофільними лейкоцитами. Підвищення температури під час лихоманки викликає підвищення активності лейкоцитів, підсилює синтез імунних глобулінів, що містять антитіла. При запаленні змінюється співвідношення білкових фракцій крові: знижується рівень альбумінів і збільшується рівень глобулінів. Унаслідок зміни складу білкових фракцій плазми крові, а також зменшення заряду еритроцитів збільшується швидкість осідання еритроцитів.

Для характеристики метаболізму при запаленні здавна застосовується термін «пожежа обміну». Аналогія полягає в тому, що внаслідок різкого підвищення обміну речовин «горіння», як і при пожежі, йде не до кінця: утворюється багато недоокиснених продуктів: поліпептиди, жирні кислоти, кетонові тіла. Процесів катаболізму й анаболізму стосуються всіх видів обміну: вуглеводного, жирового, білкового, електролітного.

8.6. Види ексудатів

***Ексудат** — рідина, що накопичується у позасудинному просторі при запаленні в результаті зміни властивостей мікроциркуляторних судин.*

Ексудат містить білок (35 %), альбуміни, глобуліни, фібриноген (білки з високою молекулярною масою), завжди присутні формені еле-

менти крові — лейкоцити (нейтрофіли, лімфоцити, моноцити), активні ферменти, що вивільняються з загиблих лейкоцитів і лізосом клітини, поліпептиди, що стимулюють проліферацію клітин на завершальному етапі запалення, іноді присутні еритроцити, тобто в кожному випадку гострого запалення в ексудаті, крім води і солей, можна знайти всі компоненти крові, з яких він утворюється: білки, лейкоцити і навіть еритроцити.

Однак загальна кількість ексудату, як і відносний вміст у ньому окремих білкових фракцій і різних форм клітинних елементів, може бути дуже різним. Ці розходження визначаються багатьма факторами, у тому числі характером агента, що викликає запалення, видом тканини, у якій розвивається запалення, станом активності організму.

В залежності від виразності запального процесу, від того, яких формених елементів більше в ексудаті і наскільки активні процеси фагоцитозу, розрізняють такі види ексудатів: *серозний, катаральний, гнійний, геморагічний, фібринозний, гнійний, змішаний.*

Серозний ексудат складається переважно з води й альбумінів. Утворюється на початку багатьох запалень. Виявляється, зокрема, при алергічних запаленнях шкіри, при запаленнях шкіри, викликаних укусами комах, опіками, механічними ушкодженнями (типовий приклад — ексудат у пухирях на долонях, що виникають у людей при веслуванні та ін.); при запаленні слизових оболонок і при запаленні серозних порожнин (серозний плеврит, перикардит, перитоніт, артрит).

Катаральний (слизуватий) ексудат виникає при запаленні слизових оболонок носоглотки, легень, шлунково-кишкового тракту. Катаральні ексудати містять мукополісахариди, секреторні антитіла, лізоцим.

Фібринозний ексудат утворюється при сильних ушкодженнях ендотелію, що супроводжуються значним витоком високомолекулярного фібриногену. Фібриноген, що вийшов із судин, полімеризується в нитці фібрину і є характерним для деяких бактеріальних інфекцій, лістерельозу, дифтерії, дизентерії. Виявляється при запаленні верхніх дихальних шляхів, товстого кишечника, перикарда, очеревини.

Гнійний (пурулентний) ексудат містить гній, що складається з великої кількості життєздатних і зруйнованих нейтрофілів, «уламків» некротизованих тканин, частково розчинених шляхом ферментативного перетравлення. Утворюється найчастіше при інфекціях, викликаних так званими піогенними бактеріями: стафілококами, стрептококами, пневмококами та ін.

Геморагічний ексудат містить значні кількості еритроцитів. Утворюється при тяжких ушкодженнях судин, що супроводжуються загибеллю ендотеліальних клітин і руйнуванням базальної мембрани.

Виявляється, зокрема, при гострій грипозній пневмонії, сибірській виразці, отруєнні фосфогеном.

Гнильний (іхорозний) ексудат відрізняється наявністю продуктів гнильного розкладання тканин, унаслідок чого має брудно-зелене забарвлення і неприємний запах. Утворюється у випадку приєднання патогенних анаеробів.

Функції ексудату. Утворення ексудату — найважливіша складова запальної відповіді. У результаті ексудації відбувається розведення (зниження концентрації) бактеріальних та інших токсинів, що утворюються в осередку запалення, їх руйнування протеолітичними ферментами, що надходять із плазми крові. В ході ексудації в осередок запалення надходять сироваткові антитіла, що нейтралізують бактеріальні токсини і виконують функцію опсонінів — речовин, що сприяють фагоцитозу.

Компоненти комплементу, які містяться в ексудаті, після їхньої активації в осередку запалення підтримують запальну гіперемію, забезпечують перехід у осередок запалення лейкоцитів крові, сприяють фагоцитозу. Фібриноген ексудату перетворюється у фібрин, нитки якого утворюють структуру, що полегшує перехід у рану лейкоцитів крові та сприяє фагоцитозу. Молекули фібрину можуть бути субстратом для утворення біологічно активних пептидів — медіаторів запалення. Крім того, фібрин бере участь у процесі загоєння ран.

Однак ексудація має і негативні наслідки. Дійсно, вже саме набрякання (набряк) тканин стає надзвичайно небезпечним, якщо запалення розвивається, наприклад, у верхніх дихальних шляхах. Такий набряк може викликати ядуха.

Ексудація при запаленні мозкових оболонок може призвести до загрозливого для життя підвищення внутрішньочерепного тиску, запальний набряк слизової оболонки жовчовиносних шляхів — до жовтяниці і т. д. Супроводжує ексудацію збільшення внутрішньотканинного тиску, яке порушує мікроциркуляцію і може викликати ішемічне ушкодження тканин. Значні відкладення фібрину можуть перешкоджати подальшому відновленню ушкодженої тканини, сприяти надлишковому розростанню сполучної тканини.

8.7. Фагоцитоз

***Фагоцитоз** — це процес поглинання і переварювання клітиною різних корпускулярних агентів (часток), які стають сторонніми для всього організму або для окремих його частин.*

Поворотним моментом в історії вчення про запальну реакцію стала створена І.І. Мєчніковим фагоцитарна теорія запалення. Його до-

слідження були розпочаті в 1865 р. в Гессені, де він вивчав війчастого хробака і з'ясував, що травлення в хробаків відбувається внутрішньоклітинно, як у найпростіших тварин, а не в спеціальній травній порожнині, як у вищих тварин. Клітини, у яких відбувався травний процес, були мезодермальними і відрізнялися деякою рухливістю.

У 1882 р., тобто через 17 років, протягом яких продовжувалися ці дослідження, у І.І. Мєчнікова виникла гіпотеза про роль внутрішньоклітинного травлення в захисті організму від мікробів. Спостерігаючи під мікроскопом за життям рухливих клітин у прозорої личинки морської зірки, він припустив, що подібні клітини повинні протидіяти шкідливим впливам в організмі: «*...Якщо моє припущення справедливе, то скалка, вставлена в тіло личинки морської зірки, повинна бути за короткий термін оточена рухливими клітинами, що налізають на неї, подібно до того, як це спостерігається у людини, яка загнала в палець колючку...*». Так з'явилася думка про фагоцитарну теорію запалення.

Проти теорії фагоцитозу виступили Р. Кох, П. Ерліх та ін. П. Ерліх, зокрема, обгрунтував гуморальну теорію імунітету, що надалі одержала повне підтвердження.

Ця теорія здавалась у той час природним протиставленням фагоцитарній і гуморальній теоріям. Тому Нобелівська премія 1908 р. була присуджена двом дослідникам: І.І. Мєчнікову і П. Ерліху. На прохання І.І.Мєчнікова віденський зоолог Р. Клаус переклав грецькою мовою словосполучення «пожираючі клітини», так народилося слово «фагоцит». Усі фагоцитуючі клітини І.І. Мєчніков розподілив на мікро- і макрофаги.

До **мікрофагів** належать поліморфно-ядерні лейкоцити і гранулоцити (нейтрофіли, еозинофіли, базофіли). Клітини малих розмірів рухливі, локалізуються переважно в судинах, мають сегментоване ядро, секретують протеолітичні ферменти. Вони фагоцитують мікроорганізми.

До **макрофагів** належить система мононуклеарних фагоцитів (моноцити, гістіоцити і лімфоцити). Клітини великих розмірів мають велике ядро, секретують ліполітичні ферменти, містяться як у судинах, так і у тканинах, які багаті на судини, передають антигенну інформацію, необхідну для утворення антитіл. Макрофаги поглинають більш великі частки, в тому числі й клітини та їхні уламки.

Зберігається певна послідовність виходу різних форм лейкоцитів при гострому запаленні: спочатку емігрують нейтрофіли, пізніше моноцити (рис. ІІ). До еміграції здатні також еозинофіли, базофіли й активовані лімфоцити. До системи фіксованих у тканинах макрофагів належать макрофаги, що утворюються з моноцитів крові. Основним місцем еміграції лейкоцитів є посткапілярні венули.

***Еміграція** (від лат. emigrare — виселятися, переселятися) — вихід лейкоцитів із судин у тканину.*

Нейтрофільні лейкоцити — перші лейкоцити, інфільтруючі зону запалення, забезпечують ефективний захист від бактеріальних і грибкових інфекцій. Це високодиференційовані рухливі клітини, які живуть недовго, швидко знаходять свої мішені і починають їхнє поглинання (фагоцитоз), пов'язане з респіраторним вибухом, утворенням фагосоми, дегрануляцією.

Якщо рана не інфікована, вміст нейтрофілів у ній починає швидко знижуватися і вже через 2–3 доби серед лейкоцитів осередку запалення переважають макрофаги.

Макрофаги осередку запалення виходять з моноцитів крові, що починають емігрувати з мікроциркуляторних судин на кілька годин пізніше за нейтрофіли.

Моноцити крові — відносно незрілі клітини, що диференціюються в різні типи макрофагів уже після свого надходження в тканині. В осередку запалення вони перетворюються в дуже активні так звані запальні макрофаги. Подібно до нейтрофілів, запальні макрофаги — рухливі клітини, що захищають організм від різних інфекційних агентів, які проникнули в нього, за допомогою фагоцитозу. Вони здатні секретувати лізосомні ферменти і кисневі радикали.

Однак макрофаги відрізняються від нейтрофілів багатьма властивостями, які роблять ці клітини особливо важливими на більш пізніх стадіях гострого запалення та у механізмах загоєння рани. Серед цих властивостей насамперед необхідно відзначити значно більшу, ніж у нейтрофілів, тривалість життя макрофагів у осередку запалення. У макрофагів вона виміряється місяцями, тоді як у нейтрофілів — 1–2 доби. Макрофаги мають здатність розпізнавати, а потім поглинати ушкоджені нежиттєздатні клітини власного організму, в тому числі й нейтрофіли. З цим пов'язана їхня надзвичайна роль у «збиранні» запального ексудату.

Макрофаги — головні клітини, що беруть участь у розчиненні і видаленні з осередку запалення ушкодженої сполучної тканини, що необхідно для наступної реконструкції тканин. Вони синтезують і секретують нейтральні протеази, що руйнують зовнішньоклітинні колагенові й еластинові волокна сполучної тканини: еластазу, колагеназу, активатор плазміногену. Ферменти утворюються в результаті позаклітинного протеолізу сполучнотканинного матриксу, поглинаються потім макрофагами за допомогою спеціальних рецепторів і розкладаються внутрішньоклітинно із залученням лізосомальної системи.

Макрофаги відіграють одну з ключових ролей у загоєнні ран. У тварин, позбавлених мононуклеарних фагоцитів в експерименті, рани не гояться. Це зумовлено, зокрема, тим, що макрофаги секретують фактори росту для фібробластів та інших мезенхімальних клітин, продукують фактори, що збільшують синтез колагену фібробластами, та є джерелом факторів, керуючих різними етапами ангіогенезу — реваскуляризації ушкодженої тканини.

Нарешті, активовані макрофаги продукують поліпептидні гормони, що є медіаторами «відповіді гострої фази»: інтерлейкін-1, фактор некрозу пухлин, інтерлейкін-6. Еміграція лейкоцитів зумовлена появою в осередку запалення спеціальних медіаторів — хемоатрактантів.

Хемоатрактанти — речовини, що викликають позитивний хемотаксис лейкоцитів, тобто активний рух лейкоцитів у напрямку найбільшої концентрації цих речовин. Роль хемоатрактантів виконують речовини, які продукуються бактеріями, клітинами, що беруть участь у запаленні (тромбоцитами, тучними клітинами, клітинами судинного ендотелію, фібробластами і самими лейкоцитами), а також утворюються з білків і міжтканинної рідини.

Послідовність залучення різних хемоатрактантів у процес еміграції лейкоцитів досить складна і залежить від багатьох факторів (Д.М. Маянський). Багато хемоатрактантів впливають на різні форми лейкоцитів. Існують, однак, і специфічні хемоатрактанти, що впливають на будь-яку одну форму лейкоцитів.

До найсильніших хемоатрактантів бактеріального походження належать ліпополісахариди — унікальний клас речовин, що входить до складу бактеріальних ендотоксинів. Іншу групу хемоатрактантів бактеріального походження утворюють пептиди, аналогом яких є синтетичний пептидний хемоатрактант — форміл-метіоніл-лейцил-фенілаланін (ФМЛФ).

До найбільш сильних ендогенних хемоатрактантів належать фрагменти комплементу, який активується при запаленні, особливо *фрагмент С5а, лейкотрієн В, фактор активації тромбоцитів (ФАТ), калікреїн.*

Одна з найважливіших функцій лейкоцитів, що вийшли із судин в осередок запалення, — фагоцитоз.

Значення фагоцитозу в механізмах стійкості організму до дії різних патогенних бактерій було вперше оцінене і сформульовано І.І. Мєчніковим. Однак слід відзначити, що не всі клітини, що вийшли в осередок запалення, здатні до фагоцитозу (облігатні фагоцити). Функції інших клітин (нейтрофіли, моноцити, макрофаги, еозинофіли)

взагалі різні, але є і спільні, наприклад, здатність генерувати агенти, що окиснюються, до «обробки» ними клітин-мішеней.

У ході фагоцитозу розрізняють 4 стадії: *наближення (хемотаксис), прилипання, поглинання, перетравлення.*

***Хемотаксис** — процес активного руху лейкоцитів до хімічних подразників (наприклад, до продуктів протеолізу тканин).*

Одним з головних «пускових» механізмів хемотаксису вважають переміщення лейкоцитів по градієнту концентрації речовин, які з'являються в осередку запалення. У результаті біохімічних досліджень були отримані нові дані про те, що цей процес істотно регулюється речовинами, які знаходяться в плазмі та ексудаті і чинять на пересування клітин, зокрема нейтрофілів, як стимулюючу, так і інгібуючу дію. У процесі вироблення цих речовин анаероби продукують інгібітор хемотаксису, що зумовлює тяжкий перебіг інфекційних хвороб. Розрізняють хемотаксис позитивний (рух від об'єкта фагоцитозу) та негативний (рух фагоцита до об'єкта фагоцитозу).

Позитивний хемотаксис викликають мікроби, мікробні продукти та інші хемотропні речовини (лейкотаксин, аденілові нуклеотиди).

Негативний хемотаксис спричиняють речовини, подібні до хініну.

Прилипання, або атракція. Доторкнувшись до об'єкта, фагоцит прикріплюється до нього. Основним механізмом прилипання є опсонізуючий ефект плазми. Він зумовлюється тим, що існуючі в плазмі імуноглобуліни однією частиною своєї молекули зв'язані з поверхнею мікроба, а іншою — з поліморфно-ядерними лейкоцитами, у результаті чого і відбувається фіксація мікроба на поверхні нейтрофіла. Сироваткові фактори, які називаються опсонінами та «підготовлюють» бактерії до поглинання їх лейкоцитами та макрофагами, виділили на початку віку A. Wright та S. Dayglas (1903). За відсутністю опсонінів фагоцитоз виявляється менш ефективним або взагалі не відбувається. У наш час найбільш важливими сироватковими опсонінами, що сприяють фагоцитозу бактерій поліморфно-ядерними лейкоцитами і моноцитами, є система комплементу й імуноглобуліни.

Захоплення, чи занурення об'єкта у фагоцит. Розрізняють два механізми занурення:

1. Об'єкт фагоцитозу в місці контакту з фагоцитом втягується в клітину, а вільні краї мембрани стуляються над об'єктом. Утворюється вакуоль, стінкою якої є інвагінована ділянка зовнішньої мембрани; усередині вакуолі — фагоцитована частка.

2. Утворення псевдоподій, що обволікають об'єкт фагоцитозу і стуляються над ним таким чином, що, як і в першому випадку, фагоци-

тована частка виявляється у вакуолі усередині клітини. Існує точка зору, що фагоцити здатні поглинати об'єкт обома способами. Забезпечення механізму поглинання відбувається внаслідок зміни фазового стану ектоплазми, що зумовлює зниження пружності мембрани в місці контакту з поглиненим об'єктом, а також за рахунок біологічно активних речовин, що знаходяться в плазмі й ексудаті.

Внутрішньоклітинне перетравлення тісно пов'язане з двома процесами: продукцією активних метаболітів кисню і дегрануляцією. Продукція активних метаболітів кисню — головних бактерицидних речовин фагоцитів — починається після контакту фагоцитів з опсонізованими бактеріями. Саме в цей час фагоцити, що за звичайних умов використовують для витягу енергії анаеробний гліколіз, починають посилено поглинати кисень. Виникає так званий респіраторний вибух (Д.М. Маянський, 1989).

Виникнення респіраторного вибуху пов'язано з активацією цитоплазматичної НАДФ, ОН-оксидази й утворенням різних токсичних продуктів (гіпохлорит, токсичні хлораміни та ін.). Установлено, що висока концентрація всіх продуктів респіраторного вибуху створюється усередині фагосоми, тоді як цитоплазма фагоцита запускається від ушкоджувальної дії цих речовин ферментами супероксиддисмутазою і каталазою.

Значна частина внутрішньоклітинних перетворень поглиненого при фагоцитозі об'єкта пов'язана з дегрануляцією — переходом вмісту цитоплазматичних гранул фагоцитів усередину фагосоми. Цитоплазматичні гранули всіх облігатних фагоцитів містять велику кількість БАР — переважно ферментів, що беруть участь у «вбивстві» — наступному ушкодженні інших поглинених об'єктів.

Основним механізмом внутрішньоклітинного перетравлення є дія кислих гідролаз, що містяться у лізосомах і переміщених у травну вакуоль під час контакту (вакуоль, що містить фагоцитований об'єкт і лізосоми).

У залежності від результатів внутрішньоклітинного перетравлення розрізняють фагоцитоз завершений (повне руйнування об'єкта) і незавершений (мікроби можуть залишитися життєздатними, зруйнувати об'єкт і навіть використовувати його як середовище розмноження). Частки, що не можуть бути перетравлені фагоцитами, тривалий час залишаються в клітинах, де обволікаються тонкою мукополісахаридною плівкою. Після загибелі клітини такі частки піддаються повторному фагоцитозу або виводяться видільними органами. Фагоцитоз відбувається в широкому інтервалі pH: від 6,5 до 8.

Підвищення фагоцитозу спостерігається при гіперемії, лихоманці, імунізації, підвищенні реактивності організму. Зниження фагоцитозу відзначене при гіпотермії, гіповітамінозах, дефіциті статевих гормонів, гіпотиреозі та ін. Порушення фагоцитозу можливе при спадковій патології фагоцитів (порушенні метаболізму полісахаридів у лейкоцитах (хвороба Альдера), порушенні дозрівання фагоцитів (хвороба Чедяка — Хигаши) та ін., а також у результаті набутої недостатності фагоцитозу (променева хвороба, білкове голодування, старечий вік, тривала гормональна терапія та ін.).

Отже, можна з повним правом стверджувати, що І.І. Мєчнікову належить відкриття, детальна розробка і загальнобіологічна інтерпретація центральної ланки запальної реакції і фагоцитозу. З утвердженням фагоцитарної теорії вперше до традиційної оцінки запальної реакції як синоніма хвороби приєдналося принципово інше її трактування, відповідно до якого запалення розглядається не як основний прояв хвороби, а як захисна реакція організму проти неї.

8.8. Хронічне (гранулематозне) запалення

Спеціальним типом хронічного запалення є гранулематозне запалення, що характеризується утворенням у місцях ушкоджень дрібних запальних осередків — гранульом.

***Гранульома** — скупчення мононуклеарних клітин (моноцитів, макрофагів, лімфоцитів та їхніх похідних) у запальних інфільтратах.*

Морфологічно гранульома має деяку подібність до грануляційної тканини, що утворюється при загноєнні рани. Вона складається із судинних елементів — молодих капілярів — і містить велику кількість макрофагів і фібробластів. Останні продукують колаген, що відмежовує гранульому від нормальної тканини. У залежності від етіології, усередині гранульоми містяться різні кількості нейтрофілів, лімфоцитів, плазматичних клітин, еозинофілів.

Спеціальні клітини гранульоми — епітеліоїдні клітини, що нагадують за формою клітини паросткового шару зроговілого епітелію. Утворюються вони з макрофагів, що втрачають здатність до розподілу і стають активно секретуючими клітинами. У секреті епетеліоїдних клітин знаходяться медіатори, що підтримують запалення.

Шляхи запуску гострого і хронічного запалення принципово відрізняються. При гострому запаленні процес запускається «від судин», при хронічному — з території сполучної тканини, де знаходяться активні макрофаги. Провідною клітиною гострого запалення (ефек-

тором) є нейтрофіл, а хронічного — активний макрофаг. Усі інші клітини мезенхіми (лімфоцити, еозинофіли, гладкі клітини) теж беруть участь у реалізації запалення, модулюючи реактивність нейтрофілів і макрофагів.

Гостре запалення, якщо не виникає ускладнень у вигляді гнійної порожнини (абсцесу), закінчується швидко. Хронічне запалення тому і називається хронічним, що не може закінчитися швидко через такі причини:

— макрофаги в осередку запалення мають тривалий життєвий цикл, що обчислюється тижнями, місяцями і навіть роками;

— до гранульоми постійно надходять все нові і нові моноцити з кров'ю з кісткового мозку. І якщо в гранульомі багато активованих макрофагів, то приплив буде перевищувати відтік клітин із гранульоми. Справа в тім, що активовані макрофаги посилено виробляють особливі гемопоетини, що стимулюють утворення фагоцитів у кістковому мозку, в тому числі й колонієстимулюючий фактор Меткалфа. Тому, поки макрофаги активні, приплив клітин в інфільтрат буде продовжуватися. А це означає, що його розсмоктування неможливе;

— хронічне запалення періодично загострюється, коли в осередок надходять нейтрофіли і свіжі макрофаги з високою протизапальною активністю.

Наявність гранульом є характерною ознакою для таких хронічних хвороб, як туберкульоз, лепра, сифіліс, бруцельоз.

8.9. Кінець запалення

В оптимальному випадку припинення дії ушкоджуючого агента повинне супроводжуватися згасанням запальної відповіді і повним усуненням усіх наслідків власне запальних реакцій. Якщо це відбувається, говорять про «повне завершення запалення». Під завершенням запалення мають на увазі:

— припинення утворення медіаторів і їхнє зникнення із зони ушкодження;

— припинення еміграції лейкоцитів;

— відновлення судинної проникності;

— видалення рідини, білків, продуктів розпаду бактерій і клітин (у тому числі нейтрофілів і макрофагів), що діють в осередку запалення.

Зникнення медіаторів зумовлене почасти їхньою спонтанною дифузією за межі осередку запалення і почасти їхньою інактивацією різними ферментами. Слід зазначити, що система інактивації медіаторів частково розвивається в ході самого запалення.

Якщо збільшення проникності судин не було пов'язане з грубим ушкодженням ендотеліальних клітин, то вона швидко відновлюється після зникнення медіаторів. Якщо збільшення проникності було пов'язане з частковою загибеллю ендотелію, але базальна мембрана зберегла свою цілісність, можливе відновлення ендотеліального шару шляхом місцевої проліферації. У випадку ушкодження базальної мембрани відновлення судин пов'язане з утворенням фіброзу.

Велика частина рідини, що зібралася в осередку запалення, видаляється з нього з течією лімфи. Відкладення фібрину розчиняються фібринолітичними ферментами крові, ферментами клітин запалення і видаляються по лімфатичних судинах. Можливо, по лімфатичних шляхах з осередку запалення відходять і макрофаги, що виконали свою функцію «прибиральників» ексудату. Частина макрофагів, навантажених нетоксичними речовинами, які цими клітинами не руйнуються, може залишатися тривалий час (роки) у місці колишнього запалення.

Повне завершення запалення створює умови для повного відновлення структури і функції ушкоджених тканин. Однак таке відновлення має місце в дійсності тільки при відносно невеликих ураженнях органів і тканин, що мають до того ж здатність до регенерації, — при пораненнях шкіри, слизових оболонок, паренхіми органів черевної порожнини, при крупозному запаленні легень і при деяких інших видах запалення.

Неповне завершення запалення призводить до того, що відновлення відбувається за допомогою рубцювання. Відновлювальні процеси не є частиною запалення, хоча й тісно з ним пов'язані.

8.10. Значення запалення для організму

Найважче завдання — розкриття загальнобіологічної ролі запалення.

З одного боку, запальний процес розцінюють винятково як захисну реакцію організму. Захисна роль виявляється вже на стадії ушкодження, коли створюються своєрідні біологічний і механічний бар'єри. Функція біологічного бар'єра здійснюється шляхом адгезії, вмирання й лізису бактерій, деградації продуктів розпаду — позаклітинно і завдяки фагоцитозу. Механічний бар'єр формується внаслідок випадання фібрину, зсідання лімфи в осередку, блокади відвідних кровоносних і лімфатичних судин, розмноження сполучнотканинних клітин на межі ушкодженої і нормальної тканин (так звана демаркаційна лінія).

До того ж існують численні експериментальні дані, що свідчать про те, що будь-які порушення «нормального» ходу запального процесу значно збільшують ризик інфекційних захворювань, знижують

стійкість організму до впливів ушкоджуючих факторів, внутрішнього і зовнішнього середовища, вірогідно зменшують тривалість життя.

Як приклади хвороб, що порушують перебіг запалення, можна навести променеву хворобу, агамаглобулінемію, цукровий діабет, уремію. Перебіг запального процесу порушується і при спеціальних хворобах нейтрофілів — клітин першої лінії захисту при запаленні.

Так, при лімфогранулематозі в дітей нейтрофіли мають дефект системи, яка продукує активні метаболіти кисню, що порушує цидальні механізми нейтрофілів. Хворі страждають на повторні інфекції: золотистий стафілокок, кишкові бактерії, грибки, і нерідко вмирають від повторюваних глибоких абсцесів, синуситів, пневмоній. При синдромі Чедяка — Хигаши (аутосомально-спадкова патологія) порушені процеси дегрануляції в нейтрофілах. У результаті фагоцитовані нейтрофілами мікроби не можуть бути убиті і перетравлені, оскільки вміст лізосом не надходить усередину фагосоми.

Особливо чітко позитивний бік запалення виявляється в стадії проліферації та регенерації.

З іншого боку, із самого початку існування людства запалення вважається синонімом хвороби, а давня характеристика ознак запалення (пентада Цельса — Галена) не втратила своєї актуальності й через тисячоліття. І якщо переважає процес альтерації, він може призвести до загибелі тканини чи навіть цілого органа; якщо переважає процес ексудації, порушується живлення тканин, розвивається гіпоксія, ферментативне розплавлювання і загальна інтоксикація, то запалення, особливо хронічне, призводить до тяжких місцевих і системних порушень в організмі. Місцеві порушення пов'язані з ексудацією і еміграцією клітин крові. Системні порушення пов'язані спочатку з «відповіддю гострої фази», а пізніше — із тривалими змінами функцій імунної й інших систеих. Тому І.І. Мєчніков мав рацію, коли писав: «Цілюща сила природи, головний елемент якої становить запальна реакція, ще не є пристосуванням, що досягло досконалості».

Існування тяжких негативних наслідків запалення стимулює інтенсивний пошук ліків, здатних змінювати перебіг запалення. Багато наявних у нашому розпорядженні ефективних протизапальних препаратів утручаються в утворення чи секрецію медіаторів або перешкоджають їхній дії на клітини-мішені. Виражену протизапальну дію справляють глюкокортикостероїди.

Частково ця дія базується на тому, що вони стимулюють продукцію спеціального білка — ліпокартина, який інгібує фосфоліпазу А,

перешкоджаючи таким чином утворенню арахідонової кислоти — субстрату, із якого утворюються простаноїди і лейкотрієни. В усякому разі застосування препаратів, які впливають так чи інакше на обмін медіаторів запалення, вважається більш діючим видом втручання в перебіг запального процесу (Н.О. Клименко, 1994).

Заслуговує на увагу ідея органотропної дії нестероїдних протизапальних препаратів, висловлена нами (А.І. Березнякова, 1980). До цього часу якось не приділяли значення тому, що рекомендація лікарем одного й того ж НПЗЗ, такого, наприклад, як індометацин чи вольтарен, при запальному процесі в нирці чи серцевому м'язі не дає однакового результату в лікуванні. В одному випадку запальний процес закінчується і хворий виліковується, в іншому — хворий або не відчуває ніякого полегшення, або йому стає гірше. У зв'язку з цим і дані вчених про ефективність одного і того ж препарату в лікарнях були дуже суперечливими. Численними експериментами на різних органах (око, нирка, серце, суглоб) із використанням сучасних методів дослідження було доведено, що для кожної речовини існують певні умови її проникнення через гістогематичні бар'єри (ГГБ) органів і пояснити багатогранні виявлення селективної проникності через ГГБ одними тільки фізико-хімічними особливостями препаратів без залучення механізмів, властивих лише біологічним об'єктам, не можна. В результаті були сформульовані нові методичні підходи до дослідження патогенезу запального процесу і оцінки ефективності НПЗЗ із урахуванням проникності ГГБ різних органів в умовах запалення, швидкості кровообігу в них, реологічних і морфологічних властивостей крові, особливостей тканинного, білкового і ферментного обмінів.

У теперішній час фармацевтичні фірми Німеччини і Канади, перш ніж порекомендувати препарат для лікування запального процесу в тому чи іншому органі, на стадії долікарського лікування вивчають його на різноманітних моделях із позицій органотропності. Тільки в цьому випадку конкретні механізми дії лікарського засобу можуть бути розкриті в повному обсязі.

При лікуванні будь-якого патологічного процесу, в тому числі й запалення, виділяють кілька видів фармакотерапії: етіотропну (безпосередній вплив на причину запалення); патогенетичну (вплив на різноманітні ланки патогенезу); симптоматичну (вплив на окремі симптоми хвороби, наприклад, при підвищенні температури тіла вживають жарознижувальні засоби, при головному болі — болезаспокійливі препарати і т. д.); стимулюючу (підвищення резистентності та адаптаційних можливостей організму, для цього використовують вітаміни, біостимулятори і т. д.).

Основні поняття (визначення)

Альтерація — пошкодження.

Дегрануляція — втрата зернистості.

Макрофаги — блукаючі, активно фагоцитуючі клітини, багаті на органели для внутрішньоклітинного перетравлення увібраного матеріалу і синтезу антибактеріальних та інших біологічно активних речовин (інтерферон, лізоцим та ін.).

Мікрофаги — клітини крові — поліморфно-ядерні лейкоцити, фагоцитуючі мікроорганізми.

Медіатори (модулятори) запалення — «посередники».

Фібробласти — найчисленніша група клітин сполучної тканини, різних за ступенем диференціювання, які характеризуються перш за все здатністю синтезувати білки (колаген, еластин).

Глава 9

ПАТОЛОГІЧНА ФІЗІОЛОГІЯ ТКАНИННОГО РОСТУ

9.1. Класифікація порушень тканинного росту

За класифікацією А.Д. Адо розрізняють гіпер- і гіпобіотичні порушення тканинного росту.

Гіпербіотичними *називають процеси надмірного росту та розмноження клітин та тканин.*

До них відносять гіпертрофію, або гіперплазію, регенерацію та пухлини.

Гіпобіотичними *називають процеси недостатності росту та розмноження клітин і тканин.*

До них належать атрофія, дистрофія і дегенерація. Проте ріст тканин — суворо регульований процес. У його регуляції можна виділити три рівні. У багатоклітинному організмі координація розмноження клітин здійснюється центральною нервовою системою регуляції (нервовою, гуморальною), а також тканинною. Вплив цих систем реалізується за допомогою власного генного механізму регуляції поділу клітин.

Порушення тканинного росту може бути зумовлене зміною або поломкою будь-якої ланки процесу розмноження клітин і його регуляції, які призводять до кількісних та якісних змін росту. Частіше за все це пов'язано зі змінами в центральному механізмі регуляції. Система геномної регуляції поділу клітини при цьому може залишатися в основі своєї непорушеною та зумовлювати відновлення нормального росту тканини при його нормалізації на інших рівнях. Процесами такого типу є гіперплазія і регенерація.

При розладнанні генного механізму, регулюючого поділ клітини, остання починає неадекватно відповідати на центральні та тканинні регуляторні впливи, порушується обернений зв'язок із ефекторними клітинними механізмами. Клітинний поділ стає нерегульований. Зміна за таким типом являє собою пухлину.

9.2. Гіпербіотичні процеси

9.2.1. Гіпертрофія та гіперплазія

Гіпертрофія *— збільшення об'єму клітини,* ***гіперплазія*** *— збільшення кількості клітин.*

У наш час ці два поняття об'єднують в одне і розглядають як гіпертрофію. Гіпертрофія (гіперплазія) може бути справжньою або несправжньою.

Справжня гіпертрофія — це пропорційне збільшення паренхіми та інших тканин органа. При цьому об'єм органа збільшується, а його функціональна здатність у фізіологічних умовах зростає.

Несправжня гіпертрофія спостерігається при збільшенні об'єму органа не за рахунок паренхіми, а внаслідок розростання інших тканин, частіше за все сполучнотканинної строми органа. Кількість паренхіматозних клітин не збільшується, а часто може й зменшуватися. При цьому функціональна здатність органа знижується.

Гіпертрофія буває фізіологічною і патологічною.

Фізіологічна гіпертрофія розвивається у фізіологічних умовах. Прикладом справжньої фізіологічної гіпертрофії є збільшення маси скелетної м'язової тканини при фізичній роботі, гіпертрофія матки при вагітності та збільшення молочної залози в період лактації.

Патологічна гіпертрофія виникає в патологічних умовах. У залежності від причини розрізняють такі види гіпертрофії.

Робоча гіпертрофія розвивається внаслідок збільшення функціонального навантаження. Ці процеси можуть бути як фізіологічними (у спортсменів), так і патологічними — вади клапанів серця, артеріальна гіпертензія, звуження пілоричної частини шлунка, випадання функції одного з парних органів. В останньому випадку гіпертрофію (гіперплазію) називають замісною, або вікарною.

Регенераційна гіпертрофія спостерігається при посиленому розмноженні або збільшенні клітин частини органа, яка залишається після його пошкодження (гіперплазія печінки або підшлункової залози після видалення частини органа, утворення кісткової мозолі при переломах кістки, надмірна грануляція при туберкульозі чи сифілісі).

Кореляційна гіпертрофія з'являється в системі органів, що мають кореляційні та регуляторні взаємозв'язки (гіпертрофія кори надниркової залози) підвищеної виробки передньою часткою гіпофіза кортикотропіну, збільшення гіпофіза після видалення щитовидної залози.

9.2.2. Регенерація

Регенерацією *називається процес відновлення зруйнованих або втрачених тканин і органів.*

Регенерація буває фізіологічною і патологічною.

Фізіологічна регенерація — це процес постійного відновлення клітин багатоклітинного організму. Особливо інтенсивно ці процеси проходять для клітин крові та епідермальних структур (епідерміс, волосся, нігті).

Патологічна регенерація — це процес відродження органів і тканин після їх пошкодження.

Регенерувати можуть клітини усіх чотирьох видів тканини.

Регенерація сполучної тканини. Виражену регенеративну здатністю мають пориста сполучнотканинна і кісткова тканини. Процес регенерації кісткової тканини має велике значення при загоєнні переломів кісток. Добре регенерують сухожилля, фасції, значно слабше регенераторні процеси виражені в хрящовій тканині. Жирова тканина має доволі слабку регенеративну здатність.

Регенерація епітеліальної тканини. Епітеліальні тканини мають також доволі виражену регенеративну здатність (багатошаровий плоский епітелій шкіри, рогова оболонка ока). Регенерація епідермісу має дуже велике значення в процесах загоєння ран. Епітелій слизових оболонок також має значну регенеративну здатність. Добре відоме швидке загоєння ран порожнини рота, губ, порожнини носа та ін. Залозистий епітелій регенерує по-різному. Регенеративні процеси можливі також у паренхімі печінки, нирок, слинних залоз, підшлункової залози.

Регенерація м'язової тканини. М'язова тканина регенерує значно слабше, ніж сполучнотканинної тканини та епітелію. Регенерація м'язових волокон скелетної мускулатури відбувається шляхом амітотичного поділу клітин, що межують із пошкодженою ділянкою. При цьому на кінцях пошкоджених м'язів виникають особливі колбоподібні вип'ячування. З'являючись із двох кінців пошкодженого м'яза, вип'ячування зливаються, а у пошкоджених м'язових волокнах відновлюється поперечна посмугованість. Регенерація гладкої мускулатури виражена відносно слабко. Вона може відбуватися внаслідок мітотичного поділу гладком'язових клітин.

Регенерація нервової тканини. Нервові клітини (периферичної і вегетативної нервової системи, рухові та чутливі нейрони спинного мозку та ін.) регенерують слабко. Аксони нервових клітин мають регенеративну здатність. Регенерація аксонів нервових клітин головного мозку (кори, підкоркових вузлів) відбувається вельми слабко або відсутня. У регенеруючій тканині утворюються речовини, які стимулюють розмноження її клітин: продукти пошкодженої тканини, протеази, поліпептидази. Встановлено стимулюючу дію продуктів розпаду лейкоцитів — трефонів.

Поряд зі стимуляторами регенерації був відкритий інший механізм регуляції тканинного росту, що базується на пригнічуванні розмноження клітин. Виявилося, що клітини, які знаходяться в мітозі, виробляють речовини (нейлони), які гальмують вступ у мітоз інших клітин цієї тканини. При загибелі тканини концентрація нейлонів знижується і починається регенерація. Проте в міру відновлення тканини кількість нейлонів збільшується і регенерація завершується.

Встановлено, що для активації нейлонів необхідний адреналін. Це свідчить про те, що центральна нервова регуляція регенераторного процесу накладається на її тканинний рівень.

Важливу роль у процесі регенерації відіграє нервова трофіка, яка в деяких випадках визначає якісну характеристику регенерації. Інервація викликає розвиток довготривалого незагоювання виразок на шкірі та слизовій оболонці. Нормальний процес регенерації забезпечується фізіологічним співвідношенням гормонів: після видалення гіпофіза, щитовидної залози, а також після кастрації та під впливом глюкокортикоїдів регенерація знижується. Мінералокортикоїди сприяють регенерації. На регенерацію впливають: температура тіла, надходження в організм амінокислот, вітамінів.

9.2.3. Пухлини

***Пухлина** — це патологічний процес, яких характеризується нестримним розмноженням клітинних елементів без явищ їхнього дозрівання.*

Це визначення стосується тільки злоякісних пухлин.

Відмінність пухлин від нормальних тканин за формою та розміром клітин, будовою тканини, хімічним складом, обміном речовин заведено об'єднувати під назвою **тканинної атипії.**

Атипія стосується як структури, функції клітини, так і її фізіологічних, фізико-хімічних, енергетичних особливостей.

Біохімічно пухлинна клітина відрізняється від нормальної характером і активністю ферментних систем. Останні в різних пухлинах і на різних етапах її розвитку відрізняються в тій чи іншій мірі від ферментних систем відповідних нормальних клітин перш за все інтенсивністю своєї дії, що дозволило зробити висновок про спотворення активності ферментативних функцій пухлинної клітини.

В основі біохімічних особливостей пухлинної тканини лежать зміни генетичної регуляції клітини. Внаслідок репресії одних генів припиняється синтез пов'язаних з ними ферментів, структурних білків та ін. Депресія інших спричинює появу в клітині нових типів білків, ізоферментів. Репресується, частіше за все, вироблення ферментів

і білків, які дають змогу клітині виконувати спеціалізовану функцію, й активізуються шляхом депресії ті ферменти, які забезпечують нерегульований поділ клітин.

Важливою біохімічною атипією пухлинної клітини є активізація синтезу нуклеїнових кислот (змінюється набір трьох видів ДНК-полімераз: зменшується кількість ДНК-полімерази-3 та збільшується кількість ДНК-полімерази-2). У пухлинних клітинах якісно і кількісно змінюється синтез і метаболізм білків, катаболізм білка знижується настільки, що навіть у голодуючому організмі білок пухлини не бере участі в процесі загального проміжного обміну. Більше того, методом ізотопних індикаторів було встановлено, що коли тканини голодуючого «хазяїна» втрачають амінокислоти, пухлина «привласнює» їх собі, за що отримала назву «пастка азоту». Через втрату ферментів може втрачатися здатність до синтезу незамінних амінокислот (L-аспарагін та ін.).

Пухлинна клітина характеризується особливими фізико-хімічними властивостями (фізико-хімічна атипія): більшою, ніж у нормі, водянистістю цитоплазми, більшим вмістом білка, холестерину, недоокиснених продуктів обміну. Пухлинні клітини можуть продукувати гіалуронову кислоту, з чим, можливо, пов'язана інвазивність пухлин.

Енергетична атипія пухлини виражається в посиленні гліколізу та пригніченні дихання. Основою енергетики пухлини є гліколіз. Він протікає не тільки при відсутності постачання клітині кисню, а й при його наявності, що створює певну незалежність пухлини від постачання кисню і дозволяє пояснити можливість існування пухлини при незначній, порівняно з масою тканини, кількості судин, тобто при мінімальному кровопостачанні. Ця особливість енергетики пухлинної клітини створює надлишок енергії, яка використовується для росту і синтезу структурних білків, що відбувається при зниженні специфічної функції клітини. Проте у зв'язку з різким посиленням анаеробного перетворення вуглеводів у пухлинній тканині може накопичуватися значна кількість молочної кислоти, що призводить до локального ацидозу.

Антигенна атипія. За антигенним складом пухлинна тканина відрізняється від нормальної, з якої вона походить. Так, у пухлинах можуть виявлятися антитіла, властиві ембріональним тканинам (пухлинно-ембріональні антитіла). Наприклад, за наявністю фетального білка α-фетопротеїну (Г.І. Адель) можливо діагнозувати пухлину печінки — гепатому до появи її клінічних ознак. Слід відзначити, що поява в організмі пухлинних клітин не обов'язково призводить до розвитку пухлинного процесу. Клони пухлинних клітин потрапляють під контроль імунологічно компетентної тканини, і внаслідок імунологіч-

них реакцій клон з антигенними особливостями усувається. Таким чином, пухлинна тканина росте в результаті уникання пухлинних клітин від імунологічного контролю.

Механізмами уникання імунологічного контролю є маскування антигенів, антигенне спрощення, синтез ембріональних антигенів й імунодепресія раковими токсинами.

Морфологічна атипія пухлини може проявлятися порушенням органотипічного, гістотипічного і цитотипічного диференціювання.

Для доброякісних пухлин більш характерні дві перші ознаки, бо при них на перший план виступає порушення тканинних взаємовідносин, властиве даному органу, в той час як основою злоякісних пухлин в першу чергу є порушення цитотипічного диференціювання, що відзначає прояв пухлинного росту на рівні клітини. На світлооптичному рівні морфологічні ознаки атипії клітин пухлини проявляються в їх поліморфізмі або, навпаки, в мономорфізмі (останнє особливо характерне для найбільш злоякісних пухлин). Різко виражені поліморфізм ядер, ядерець, гіперхроматоз ядер, порушення ядерно-цитоплазматичного індексу у зв'язку зі збільшенням ядер, числені мітози з переважанням серед них патологічних.

Функціональна анаплазія проявляється втратою функцій, які клітини здатні були виконувати до диференціювання (у гематомі, наприклад, припиняється синтез жовчних пігментів).

Поряд з атипією визначаються й ознаки диференціювання пухлинних клітин з утворенням у них специфічних структур.

Таким чином, у пухлині можливо простежити дві протилежні тенденції — до атипії («диференціювання» анаплазії, катаплазії) і до диференціювання. Диференціювання пухлинних клітин завжди неповне, атипічне й афункціональне, але продукти диференціювання дозволяють установити тканинну приналежність пухлини, а часто й її гістогенез. Диференціювання виявляється не тільки в появі структур, характерних для нормальних клітин даної тканини органа.

Диференціювання супроводжується зміною функції клітин і виявляється в формі продукції специфічних структурних білків (міозину, колагену), секретів (слиз), гормонів (паратгормон, гастрит, глюкагон), зміною активності ферментів (наприклад, фосфорилази).

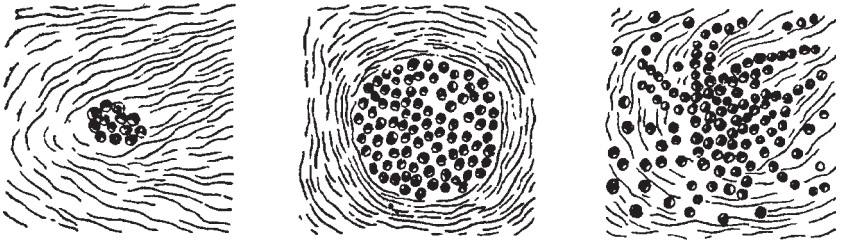
В залежності від ступеня тканинної атипії, розрізняють пухлини доброякісні та злоякісні.

Термін «доброякісні пухлини» дещо умовний, тому що ці пухлини по суті, являють собою осередкову гіперплазію тканини. Говорячи про доброякісні пухлини, мають на увазі, що вони не викликають значних розладів функцій організму і його загибелі тільки своїм існуванням,

але, якщо пухлина розташована в життєво важливому органі і здавлює його, вона може викликати загибель як цього органа, так і організму в цілому (рис. 9.1 а-б). Інакше кажучи, вона буде доброякісною за своїми особливостями (не буде клітинного атипізму і порушення обміну речовин), але злоякісною за своєю локалізацією (наприклад, доброякісні пухлини головного та спинного мозку).

Доброякісні пухлини ростуть, здавлюючи та розсуваючи тканини (експансивний ріст), мають капсулу, не дають метастазів, не викликають кахексії, мають тільки тканинний атипізм (структура тканини порушена, клітини нормальні).

Злоякісні пухлини проростають в оточуючі тканини, руйнуючи їх (інфільтративний ріст) (рис. 9.1 в), призводять до стану виснаження — кахексії. Оскільки кахексію викликає пухлина епітеліальної тканини, тобто рак, її звичайно називають раковою кахексією. Механізми розвитку кахексії пов'язують в основному з глибокими змінами метаболізму пухлинної тканини, які впливають на обмін речовин організму в цілому. Для злоякісних пухлин характерний і тканинний, і клітинний атипізм (різко порушена тканинна структура і завжди є незрілі клітини). Крім того, важливою особливістю злоякісних пухлин є їх здатність до метастазування.



а б в

Рис. 9.1. Ріст пухлин: а — пухлинний зачаток; б — доброякісна пухлина (експансивний ріст); в — злоякісний ріст (інфільтративний ріст) (за В.В. Сєровим. М.,1986)

***Метастазування** — це процес відриву від пухлини окремих клітин і перенесення їх в інші з подальшим розвитком на місці прикріплення аналогічного новоутворення.*

Розрізняють три шляхи метастазування пухлинних клітин:

— **гематогений** — по кровоносних судинах;

— **лімфогений** — по лімфатичних судинах;

— **тканинний** — безпосередньо від однієї прилеглої тканини до іншої або по міжтканинних просторах.

Частіше за все метастазування відбувається лімфогенним шляхом. Проте тканина, в яку потрапив метастаз, повинна бути здатною сприйняти цей метастаз. Причини переродження метастазів у пухлини вивчені недостатньо. На сучасному етапі розвитку онкології ще не можна сказати, що потрібно відбутися в тканині, щоб вона була готова до трансформації метастазу в пухлину.

Етіологія пухлин. Причинами розвитку пухлини є різні фактори, здатні викликати перетворення нормальної клітини в пухлинну. Вони називаються канцерогенними, або бластомогенними.

Хімічні, фізичні та біологічні фактори, різні за своєю природою і способом впливу на організм, але однакові за здатністю до порушення регуляції клітинного поділу, становлять одну етіологічну групу.

Іноді фактори, які не є канцерогенними, здатні посилити дію канцерогенів. Таке явище називається коканцерогенезом.

Однією з важливих концепцій етіології злоякісних пухлин є теорія хімічного канцерогенезу.

Хімічні канцерогени людини поділяють на професійні (виробничі), лікарські та природні. До виробничих належать ароматичні аміноазосполуки, азбест, вінілхлорид, сполуки металів, бензол, нітрозаміни та ін.

Аміноазосполуки, аміни, нітрозаміни мають виражену органотропність. Наприклад, при введенні нафтиламіну у людей та тварин розвивається рак сечового міхура, а диметиламіноазобензол у досліді викликає в 80 % випадків рак печінки незалежно від шляхів введення цієї речовини в організм.

Органотропність канцерогених речовин пояснюють утворенням в ураженому органі активних речовин із менш активних попередників, причому вони можуть змінюватися навіть через невеликі перебудови в молекулі (нітрозаміни). Так, диетилнітрозамін викликає переважно рак печінки та стравоходу, триметилнітрозосечовина — пухлини головного мозку та периферичної нервової системи та ін.

Ароматичні аміни (бензидин, 2-нафтиламін та ін.), застосовані в анілінофарбовій промисловості, викликають у людини рак сечового міхура, азбест — рак легень, мезотеліому плеври, вінілхлорид — пухлини різної локалізації (ангіосаркома печінки, гемобластози, рак легень, пухлина мозку). Деякі сполуки металів (оксид кадмію, хромати, сполуки нікелю) здатні викликати у людини пухлини легень, носової порожнини.

До лікарських канцерогенів належать диетилстильбестрол (ДЕС), циклофосфамід, мелфалан, фенацетин, хлорнафтазин та ін. Використання диетилстильбестролу призводить до розвитку раку піхви та

шийки матки у молодих жінок, які зазнали дії цього препарату в пренатальному періоді. Вживання циклофосфаміду призводило згодом до розвитку раку сечового міхура, мелфалану — до виникнення пухлин кровотворної системи. Фенацетин при довготривалому вживанні як анальгетик може викликати пухлини ниркової миски.

Канцерогени природного походження, що зустрічаються в складі їжі та серед речовин, які використовуються у медицині та в промисловості, здатні викликати пухлини у людини (афлатоксин, миш'як).

Грибок Aspergiellus flavum синтезує афлатоксин — речовину з надзвичайно вираженими канцерогенними властивостями — може утворюватися в їжі при її тривалому зберіганні в теплому вологому середовищі. З дією афлатоксину пов'язують різке прискорення розвитку раку печінки в деяких країнах Африки. У дощове літо весь урожай земляних горіхів (арахісу) буває заражений грибком, який продукує афлатоксин. Грибок паразитує також на кукурудзі, рисі, яйцях, порошковому молоці.

Канцерогенність миш'яку була відома здавна (професійний канцероген у виноградарів, які застосовували його як пестицид, лікарський канцероген). Миш'як викликає пухлини шкіри, а у виноградарів також і рак легень.

Крім хімічних речовин, канцерогенну дію справляють і деякі фізичні фактори (теорія фізичного канцерогену). До них відносять радацію, ультрафіолетові промені, озон та ін.

Ультрафіолетові промені здатні викликати пухлини шкіри як у людини, так і лабораторних тварин.

Частота раку шкіри у людини, викликаного ультрафіолетовими променями, збільшується у північній півкулі зі зменшенням географічної широти.

Детально вивчені й канцерогенні властивості іонізуючих випромінювань (рентгенівських і γ-променів, нейтронів, протонів, α- і β-частин) як при зовнішній дії, так і при введенні в організм радіонуклідів. Джерелами інформації про канцерогенну дію радіації на людину були фахівці, які працювали в умовах високих доз радіації; хворі, яким проводилося опромінювання з діагностичними або лікувальними цілями; жертви атомних бомбардувань у Хіросімі та Нагасакі. Значно поповнився банк даних відомостями про вплив радіації на організм людини після аварії на Чорнобильській АЕС (1986).

У 1911 р. вперше (Роус) була встановлена вірусна етіологія фіброми та папіломи кроликів, раку молочної залози мишей. Потім був відкритий вірус мишачого лейкозу (Біттнер, 1939). Отримані факти дозволили сформулювати вірусну теорію канцерогенезу.

У 1945 р. Л.А. Зільбер запропонував вірусогенетичну теорію канцерогенезу. Механізм пухлинної трансформації пояснюється тим, що геном вірусу укорінюється в геном клітини, вбудовується в молекулу ДНК, інтегрує з нею або «переписує» на неї свою інформацію. Після цього дана клітина починає відтворювати собі подібних згідно вже не з своїм кодом, а генетичним кодом даного вірусу. Через те, що вірус — внутрішньоклітинний паразит і клітина є для нього живильним середовищем, його код забезпечує численне розмноження клітин, тобто задає програму безмежного створення живильного середовища для вірусу.

Ця теорія знайшла своє експериментальне підтвердження. Особливе значення мають дані Хюбнера та Тодаро, які свідчать про те, що онкогенні віруси С-типу визначаються у здорових тканинах тварин різних видів та передаються по вертикалі, тобто через зиготу. Однак пухлини при цьому не виникають, мабуть, внаслідок того, що в процесі еволюції організм створив гени, репресуючи вірусний геном, і вірус за певних умов відіграє лише роль «пускового поштовху» в канцерогенезі.

У 60-ті роки сформувалася мутаційна теорія. Згідно з цією теорією, хімічний або фізичний фактор є канцерогенним лише в тому випадку, якщо він призводить до деполімеризації молекули ДНК. У цьому випадку утворюються окремі групи нуклеотидів, які потім завдяки здатності ДНК до самоскладання рекомбінуються в нову молекулу ДНК, в якій можуть бути закодовані і нові спадкові властивості, в тому числі і здатність до необмеженого росту, і розмноження клітин без ознак її дозрівання. Однак всупереч відомому факту, який свідчить про те, що генетична інформація повинна передаватися в одному напрямку: від ДНК до РНК, а не навпаки, С.М. Гершензон (1960) і Темін (1964) показали, що передання спадкової інформації можлива не тільки від ДНК до РНК, а й у протилежному напрямку, тобто для вбудовування в геном клітини геному канцерогенного вірусу (онковірусу) має значення «зворотна передача генетичної інформації». Був знайдений особливий фермент, який за РНК, як за матрицею, здійснював синтез комплементарної ДНК. Фермент був названий «оберненою транскриптазою», або «РНК-залежною ДНК-полімеразою» (або ревертазою). За її допомогою віруси можуть здійснювати трансляцію інформації від РНК і ДНК.

Експериментально відтворити пухлину та вивчити її довго не вдавалося. Саме тому відтворення в експерименті цього патологічного процесу на початку XX ст. стало великим науковим досягненням. Нарешті стало можливим відкривати причини, вивчати патогенез пухлинного процесу, розробляти методи його профілактики та лікування.

Розроблені такі методи експериментального відтворення, як індукція (хімічними речовинами, вірусами, фізичними факторами); експлантація (вирощування пухлини у культурі тканини поза організмом); трансплантація (перещеплення пухлини від однієї тварини іншій).

Патогенез. У патогенезі пухлинного росту розрізняють три стадії: трансформацію нормальної клітини в пухлинну (ініціація), промоцію («підбурювання» — активізація за Р.Є. Кавецьким) і прогресію пухлини.

Трансформація — набуття вихідною нормальною клітиною основної властивості пухлинної клітини — здатності безмежно розмножуватись і передавати цю властивість дочірнім клітинам у спадок.

Трансформація може відбуватися двома шляхами — мутаційним і епігеномним.

Мутаційний канцерогенез. Припустимо, що мутагенний фактор викликав порушення в гені-репресорі I, і активний репресор I не може бути синтезований. У цьому випадку розгальмовується ген ініціативи клітинного поділу і починається реплікація ДНК. Клітини, які утворилися в результаті поділу, не мають гена-репресора I, унаслідок чого клітини продовжують реплікацію ДНК та при поділі утворюється родина клітин, здатних до безмежного неконтрольованого поділу. Напевне, це і є пухлинні клітини.

До безмежного клітинного поділу можуть призвести також мутації інших генів даної регуляторної системи, наприклад, мутація гена, яким кодується ініціатор клітинного поділу, внаслідок якої він стає недоступним для гальмівного впливу гена-репресора I.

Таким чином, механізм канцерогенезу даного шляху розвитку містить у собі мутацію та втрату генів, якими кодуються репресори поділу клітин.

Епігеномний канцерогенез припускає набуття нормальною клітиною пухлинних властивостей шляхом впливу на геном клітини факторів, які не належать до геному даної клітини і не викликають мутації, але створюють стійке порушення нормальної регуляції геному, яке призводить до безмежного росту. Епігеномний вплив, який передається із покоління в покоління, може сформуватися, наприклад, під дією вірусу, інфікуючого вихідну клітину і потрапляючого в кожну новоутворену клітину в мітозі. Механізм канцерогенезу, який розвивається за цим шляхом, складається в інгібуванні генів, якими кодуються репресори поділу клітин.

Мутаційний і епігеномний механізми канцерогенезу не виключають один одного, а можуть бути пов'язані. Між початком дії трансформуючого агента та появою клінічно вираженої пухлини є латентний період, який у людини може тривати роками.

Причина виникнення латентного періоду — необхідність виключення репресора, який пригнічує активність вірусного геному (у випадку вірусного канцерогенезу); перевага на початку росту пухлин, які ростуть повільно; типів пухлинних клітин, необхідність промоції прихованих трансформованих клітин.

Промоція (активація). Трансформовані клітини можуть залишитися у тканині тривалий час в неактивній формі. Додатковий вплив коканцерогенним фактором, який сам не викликає трансформації, але стимулює клітини до розмноження, призводить до того, що пухлинні клітини, які знаходилися у латентному стані, починають розмножуватися, утворюючи пухлинний вузол.

Більшість канцерогенів є повними, тобто такими, які викликають і трансформацію, і активацію. Механізм активізації полягає в тому, що при втраті трансформованою клітиною репресора клітинного поділу або пригніченні його для початку поділу потрібна додаткова дія канцерогенного фактора.

Прогресія — стійкі якісні зміни властивостей пухлини в міру її росту, переважно у вигляді малігнізації.

Прогресія пухлини виникає під дією таких факторів:

1. У первинний канцерогенез, як правило, втягується не одна клітина, а декілька, що спричинює формування в пухлині кількох сублінійклітин. У пухлині, яка росте під впливом мінливих умов (живлення, кровопостачання, іннервація), завжди здійснюється відбір найбільш життєздатних клітин. Певні клітини отримують перевагу. При рості пухлинної тканини в організмі змінюється гормональна регуляція; можливе вироблення антитіл проти клітин, які є в якій-небудь сублінії. В результаті з часом отримує перевагу яка-небудь сублінія пухлинних клітин, яка на початку становила меншість.

2. Зміна генотипу і фенотипу клітин, яка призводить до прогресії, може бути пов'язана з продовженням дії на геном пухлинних клітин канцерогенного фактора.

3. Спонтанні мутації клітин при зниженні в них активності репаративних ферментів.

4. Набуття пухлинними клітинами нових властивостей, пов'язаних із суперінфекцією пухлинними та непухлинними вірусами, які знаходилися в пухлинних клітинах.

Прогресія призводить до збільшення росту пухлини. Під час хіміотерапії пухлини спостерігається відбір клітин, стійких проти дії лікарських засобів.

У процесі канцерогенезу і прогресії клітини втрачають своє диференціювання, повертаючись до ембріонального стану. Це явище нази-

вається анаплазією. Ознаки анаплазії, як зазначалося вище, існують в біохімічних процесах пухлинних клітин, у їх фізико-хімічних властивостях, у будові та функції. Відбувається також метаплазія — перетворення у нові клітинні форми.

Злоякісна пухлина може рости з будь-якої тканини: меланобластома (пігментна пухлина із «родимок»), саркома (із сполучної тканини), карцинома (із залозистої тканини) та ін.

Клінічно розрізняють чотири стадії раку:

1) поява раку;

2) збільшення лімфовузлів;

3) метастазування;

4) ракова кахексія.

У залежності від локалізацій пухлини та її метастазів можуть виникати різноманітні патологічні стани в організмі. Так, пухлини органів кишково-шлункового тракту викликають тяжкі порушення травлення та харчування. Рак шлунка супроводжується пригніченням секреторної функції цього органа. Крім прямого ураження органів пухлиною та її метастазами, існують й інші шляхи дії злоякісних пухлин на організм, наприклад, токсичними речовинами, які спричиняють порушення загального обміну речовин, що часто приводить до глибокого виснаження організму — ракової кахексії. Токсогормон викликає розвиток анемії шляхом пригнічення еритропоезу, гіпертрофію надниркових залоз та інволюцію вилочкової залози, збільшення селезінки та печінки.

Особливі зміни в організмі спостерігаються при пухлинах, у яких відбувається безконтрольний синтез гормонів або інших біологічно активних речовин.

При пухлині підшлункової залози відзначається інтенсивний синтез гастрину, який безперервно стимулює шлункову секрецію і призводить до розвитку виразкової хвороби. Аналогічно у фенохромоцитомі секретується адреналін, що призводить до гіпертонічних кризів. Однак і організм у цілому не залишається байдужим до присутності пухлини і впливає на пухлинний процес на всіх його етапах.

Процеси, що відбуваються в організмі, з точки зору канцерогенезу можуть мати подвійне значення: або полегшувати, або гальмувати виникнення пухлин.

У країнах із жарким кліматом злоякісні новоутворення зустрічаються, ймовірно, так само часто, як й у країнах із помірним кліматом.

Порівняння рівнів захворюваності ускладнено низькою якістю статистики, різницею вікового складу населення, а у багатьох країнах — відсутністю реєстрації народжуваності та смертності людей. Проте

чітко видні особливості перебігу злоякісних пухлин серед місцевого населення тропічних країн.

Первинний рак печінки (гепатома) дуже часто зустрічається серед африканського населення в країнах Західної Африки, а також у Єгипті, Уганді, Кенії, Зімбабве і складає 55 % захворювань у чоловіків і 17 % — у жінок. Рак печінки з'являється переважно у чоловіків молодого і середнього віку і розвивається на тлі попереднього цирозу. Слід відзначити, що рак шлунка і прямої кишки зустрічається рідко. Це пов'язують із особливостями харчування в цих країнах.

Злоякісна пухлина лімфоретикулярної тканини локалізується звичайно на бокових поверхнях шиї та на обличчі (лімфо- і ретикулосаркома, лімфогранулематоз). За спостереженнями, проведеними в Дакарі (Сенегал), ці пухлини разом із мієломатозом, лейкозами і саркомою Капоші займають за частотою наступне місце після раку печінки та ракових виразок нижніх кінцівок. Особливу зацікавленість представляє лімфома Беркета — найрозповсюдженіша пухлина у африканських дітей Уганди і Кенії. Ця пухлина виникає в результаті поєднаного впливу ряду факторів. Останнім часом з'явилися повідомлення про можливість повного виліковування цієї пухлини хіміотерапевтичними засобами.

Істотні особливості має також рак шкіри. Найбільш можливою причиною є травма, тому що більшість мешканців ходить босоніж. Певний вплив у етіопатогенезі може відігравати перенесена у дитинстві фрамбезія. На підошовній поверхні ступні часто знаходять злоякісну меланому. Ця пухлина розповсюджена в країнах Центральної та Східної Африки, Індії.

Однією із особливостей онкологічної практики в тропічних країнах є великий процент саркоматозного росту порівняно з дійсно раковим.

Саркома Капоші — своєрідна пухлина, яка зустрічається в Західній та Східній Африці не тільки серед африканців, але й серед європейців. Локалізація і розповсюдження деяких пухлин тісно пов'язані з місцевими традиціями і звичками. У зв'язку з цим слід указати на розвиток епітелію раку слизової оболонки губ як результат жування бетеля на Шрі-Ланці та в Південній Індії, раку шкіри передньої поверхні живота внаслідок опіків «кангрі» (своєрідна грілка) у Кашмірі та ін.

Нерідко у країнах Східної Африки зустрічаються злоякісні новоутворення молочної залози. Порівняно часто хворіють чоловіки, у яких рак розвивається на тлі гінекомастії.

Але, незважаючи на особливості етіології і локалізації злоякісних новоутворень у країнах жаркого і тропічного клімату, патогенетичні механізми розвитку пухлинного росту і принципи їх лікування однакові в усьому світі.

Загальні принципи лікування злоякісних пухлин такі: хірургічне видалення пухлини у межах здорової тканини (якщо це можливо); хіміотерапія пухлинної тканини; рентгенорадіоопромінення, стимуляція імунної системи.

9.3. Гіпобіотичні процеси

9.3.1. Атрофія

Атрофією *називають процес зменшення об'єму клітин, який призводить до зменшення органа або тканини внаслідок розладу їх живлення або порушення обміну речовин.*

За механізмом розвитку розрізняють атрофію через бездіяльність, унаслідок денервації — нейрогенну атрофію і атрофію від тривалого здавлювання органа або тканин.

Атрофія через бездіяльність (дисфункціональна) у досліді відтворюється в м'язі при перерізуванні сухожиль і в умовах невагомісті. Механізм атрофії від бездіяльності полягає у зміні регуляції генетичного апарату клітини, відповідального за синтез її функціональних структур.

Нейрогенна атрофія. Відомо, що нерви чинять на органи та тканини потрійний вплив: регулюють кровопостачання органів через вазомоторні нерви; чинять трофічний вплив на тканини (активізують обмін речовин); викликають збудження діяльності (скорочення, секреція та ін.). Перерізування нерва позбавляє тканину нормального кровопостачання та трофічного впливу нервової системи. Внаслідок цього в денервованому органі або тканинах виникає пригнічення обміну речовин і зменшення об'єму.

Атрофія від тривалого здавлювання органа або тканини може виникнути в нервовій системі при водянці головного мозку, в нирці при закупорці сечовода і тиску сечі на паренхіму нирці з боку миски (гідронефроз). При цьому порушується нормальний кровообіг і обмін речовин.

9.3.2. Дистрофія

Дистрофія *— морфологічний прояв порушень обміну речовин в клітинах (тканинах), що призводить до структурних змін у них.*

Головною причиною розвитку дистрофії можуть стати порушення клітинних або позаклітинних механізмів трофіки:

— розлад ауторегуляції клітини, що призводить до її енергетичного дефіциту та порушення ферментативних процесів, у таких випадках ферментопатія (набута або спадкова) стає основною патогенетичною ланкою та вираженням дистрофії;

— порушення роботи транспортних систем трофіки, які зумовлюють гіпоксію — провідну ланку в патогенезі дисциркуляторних дистрофій;

— розладу ендокринної або нервової регуляції трофіки, що лежать в основі ендокринних і нервових (церебральних) дистрофій.

Серед морфогенетичних механізмів дистрофій розрізняють:

— інфільтрацію (грубодисперсним білком епітелію проксимальних канальців нефронів при нефротичному синдромі холестерином, його ефірами і ліпопротеїдами внутрішньої оболонки і великих артерій при атеросклерозі);

— спотворений синтез (аномальних білково-полісахаридних комплексів амілоїду в основній речовині сполучної тканини; гемомеланіну в клітинах лімфогістіоцитарної системи при малярії або глікогену в епітелії вузького сегмента нефрона при цукровому діабеті);

— трансформацію (компонентів жирів і вуглеводів у білки або білків і вуглеводів у жири);

— декомпозицію, або фанероз (розпад жиро-білкових комплексів мембранних структур кардіоміоцитів, гепатоцитів із виявленням білка і ліпідів при гіпоксії та інтоксикації; розпад білково-полісахаридних комплексів при системних хворобах сполучної тканини).

Дистрофії поділяються в залежності від переважання морфологічних змін у спеціалізованих елементах паренхіми або в стромі, на паренхіматозні, мезенхімальні та змішані; за переважанням порушень того чи іншого виду обміну — на білкові, жирові, вуглеводні та мінеральні; залежно від впливу спадкових факторів — набуті і спадкові; за поширеністю процесу — загальні і місцеві.

Серед паренхіматозних дистрофій розрізняють паренхіматозні білкові дистрофії та паренхіматозні жирові дистрофії, серед мезенхімальних — мезенхімальні білкові дистрофії та мезенхімальні жирові дистрофії.

Базисні поняття (визначення)

Дегенерація — виродження, погіршення біологічних ознак організму.

Кахексія — надмірне виснаження організму.

Онкологія — вчення про пухлини.

Тканинна атипія — відмінність пухлин від нормальних тканин за формою та розміром клітин, будовою тканини, хімічним складом та обміну речовин.

Експлантація — експериментальний метод вирощування тканини тваринного або рослинного організму у штучних живильних середовищах.

Глава 10
ТИПОВІ ПОРУШЕННЯ ОБМІНУ РЕЧОВИН

10.1. Основний та енергетичний обміни

Основний обмін *— кількість енергії, яка необхідна для підтримки нормальної життєдіяльності організму при мінімальних процесах обміну речовин в умовах абсолютного м'язового і психічного спокою — в положенні лежачи, натщесерце, при температурі навколишнього середовища 18 °С.*

На рівень основного обміну впливають вік, стать, пори року, клімат, час доби, специфічно динамічна дія їжі, професія, рефлекторні впливи. У зв'язку з цим існують різні методи визначення основного обміну, і, якщо виявляється його порушення, намагаються знайти ланки, у яких відбулася «аварія».

Причинами порушення основного обміну можуть бути розлади нервово-ендокринної регуляції, лихоманка, голодування, інфекції, інтоксикації, авітамінози, зміни діяльності серця, розлади дихання, печінки та ін.

Механізм порушення основного обміну тісно пов'язаний з відокремленням окиснення і фосфорилування. В експерименті порушення основного обміну можна викликати введенням тироксину, тіосечовини, мерказолілу та ін.

Енергетичний обмін *— сукупність хімічних процесів в організмі, спрямованих на одержання вільної (теплової) чи зв'язаної (хімічної, макроергічної) енергії, необхідної для життєдіяльності організму.*

Причинами порушення енергетичного обміну можуть бути розлади нервово-ендокринної регуляції, різні інфекційно-токсичні (наприклад, дифтерійний, стафілококовий токсини) та інші патогенні фактори.

Механізм порушення енергетичного обміну пов'язаний головним чином із відокремленням окиснення і фосфорилування, що призводить до гіперпродукції вільної енергії організму і, можливо, до перегрівання. Інфекційно-токсичні фактори збільшують проникність мем-

бран мітохондрій, сприяють виходу субстратів циклу Кребса в гідроплазму, окисненню їх ферментами гіалоплазми, збільшенню вільного окиснення, гіперпродукції АТФ і тепла. В експерименті порушення енергетичного обміну можна одержати шляхом уведення 2,4-динітрофенолу.

10.2. Патофізіологія водно-електролітного обміну

Вода — головний компонент, який забезпечує постійність внутрішнього середовища організму. Вміст води в організмі залежить від віку. У здорового чоловіка середнього зрісту вміст води становить 50–60 %, у жінок — 45–55 % , у немовлят — 80 % маси тіла. До шести місяців життя кількість води постійно знижується до 53–60 % маси тіла і потім коливається в цих межах.

У дорослої людини близько 2/3 води знаходиться всередині клітинного сектора (приблизно 35,8 л) і 1/3 — у позаклітинному (приблизно 15 л). Позаклітинний сектор включає в себе внутрішньосудинну (плазма крові), інтерстиціальну («організована» рідина сполучної тканини) і міжклітинну (секрети залоз травного тракту, спинномозкова рідина та ін.) рідину.

Інтерстиціальна і міжклітинна рідина становить 3/4 (10 л) усієї позаклітинної рідини, плазма крові — 1/4 (3,5 л).

Клітина і позаклітинний простір розділені напівпроникними мембранами, але фактично є єдиною гідродинамічною системою. У внутрішньоклітинній рідині відбуваються всі види обміну речовин. Інтерстиціальна рідина і плазма крові є посередниками між зовнішнім середовищем і клітинами.

Іонний склад різних водних секретів представлений катіонами і аніонами, що забезпечує осмотичний тиск рідин тіла. В кожному із секретів сума концентрацій катіонів і аніонів робить рідину водного простору електронейтральною (закон електронейтральності).

Осмотичний тиск рідини *— здатність води зв'язувати розчинені в ній молекули осмотично активних речовин.*

Осмотичну концентрацію позначають терміном «осмолярність» (кількість міліосмолів речовини, розчинених в 1 л води), чи «осмоляльність» (мосмоль/кг води). Якщо в одному з просторів: внутрішньоклітинному, інтерстиціальному, судинному — осмоляльність підвищиться, то вода перейде в бік більш високої концентрації речовин, і встановиться новий об'єм з новою концентрацією (закон ізоосмолярності).

Внутрішньоклітинний водний простір фактично є частиною цитоплазми клітини, в якій розміщені всі органели. Катіоном внутріш-

ньоклітинної рідини є калій, вміст якого (160 ммоль/л) в багато разів перевищує вміст натрію. Переважачими аніонами клітини є фосфат і білок. Рівень білка в клітині значно вищий, ніж в інтерстиції і тому колоїдно-осмотичний тиск значно вищий. Натрій постійно дифундує в клітину із інтерстиціальної рідини і повільно із неї виштовхується завдяки натрієво-калієвому насосу. Енергія для цього процесу утворюється при гідролізі АТФ.

Переміщення розчинених у воді іонів в обидва боки клітинної мембрани проходить зі швидкістю 1,5 л води на хвилину до встановлення ізотонічного стану між клітиною і міжклітинним середовищем. Таким чином, гіпергідратація і зневоднення клітини знаходяться в обернено пропорційній залежності від осмотичного тиску позаклітинної рідини.

Клітина може втратити здатність звільнятися від натрію при блокуванні активного транспорту через дефіцит дихальних ферментів. Підвищення у зв'язку з цим осмотичного тиску в клітині може призвести до активного переходу в неї рідини з інтерстиціального простору, набряканню клітини і порушення її функцій.

Інтерстиціальна рідина відділена від плазми крові напівпроникною мембраною капілярів, крізь яку вода та іони вільно проходять. Унаслідок цього іонний склад плазми та інтерстиціальної рідини практично рівні. Роль головного катіона тут виконує натрій (142 ммоль/л), а аніона — хлор (103 ммоль/л).

***Плазма крові** — складна рідина, яка, крім іонів натрію, калію і хлору, містить молекули неелектролітів (наприклад, глюкозу, сечовину та ін.) та білок (2 ммоль/л).*

Осмотичний тиск плазми на 50 % утворюється іонами натрію і хлору. Ізотонія плазми підтримується колоїдно-осмотичним тиском високомолекулярних білків, які утримують воду в судинному руслі. На 80 % онкотичний тиск забезпечується альбумінами, на 18 % — глобулінами і на 2 % — білками системи згортання крові. Останні мають високу молекулярну масу і тому менш гідрофільні. Обмін води і солей між плазмою крові та позаклітинним середовищем здійснюється в капілярах.

Осмотичний тиск в умовах нормального водно-сольового обміну істотного значення не має. Фільтрація здійснюється завдяки різниці гідростатичного і онкотичного тиску в артеріальному кінці капіляра (35–25 мм рт. ст.). Враховуючи силу, яка спрямована на подолання опору тканини (5 мм рт. ст.) і онкотичного тиску інтерстиціальної рідини, яка притягує воду (6 мм рт. ст.), ефективний фільтраційний тиск дорівнює приблизно 11 мм рт. ст. У венозному кінці капіляра, де гідро-

статичний тиск низький (13 мм рт. ст.), рідина буде переміщуватися в венозну частину і покине інтерстиціальний простір через лімфатичні судини.

Істотний вплив на обмін води між секторами має проникність ендотелію фільтруючих капілярів. Через пори капілярної стінки, які мають діаметр 1,5–1,4 нм, легко проходить вода з розчиненими в ній речовинами, молекули яких менше 5,0 нм у діаметрі, невелика кількість білків (наприклад, альбумінів, глобулінів). Зменшення проникності, яке виникає під впливом різних факторів (кінінів, продуктів метаболізму та ін.), буде призводити до істотного зростання фільтраційного тиску.

Споживання організмом води та електролітів залежить від віку, маси тіла, температури навколишнього середовища, характеру харчування та ін. Вода потрапляє в організм у вигляді напою, міститься в харчових продуктах, утворюється при проміжному обміні (ендогенна вода). У дорослої людини утворюється приблизно 150–250 мл ендогенної води на добу, а у дитини з її більш високим обміном — 12 мл на 1 кг маси тіла на добу. Споживання води дітьми грудного віку в 3–5 разів більше, ніж у дорослих. Підтримування об'єму позаклітинної води контролюється складною нейрогуморальною системою, яка складається із рецепторного апарату, гіпоталамуса, нейрогіпофіза, надниркових залоз та ефекторних органів.

Виділення води і солей із організму при нормальному водно-електролітному балансі практично дорівнює його постачанню. Нирки є основним органом, який регулює кількість води й електролітів в організмі. З сечею виділяються кінцеві продукти метаболізму у вигляді солей та інших розчинених речовин. Судини нирок пропускають крізь себе до 180 л води за добу. Здорова нирка може швидко змінювати концентрацію сечі від низької до високої. Факультативна реабсорбція води є регулюючою функцією. Її регулярно здійснює антидіуретичний гормон гіпофіза (АДГ), стимулом для збільшення продукції якого і, як наслідок, посилення реабсорбції води є збільшення осмотичного тиску крові та позаклітинної рідини. Подразнення осморецепторів, розміщених в стінці правого передсердя, в різних органах і тканинах, рідиною з високим вмістом електролітів стимулює виділення АДГ. Секреція АДГ зменшується під час сну, при гіпоосмії, збільшенні об'єму позаклітинної рідини, гіпонатріємії, під впливом алкоголю, глюкокортикоїдів. Секреція АДГ збільшується у відповідь на зменшення наповнення кров'ю лівого передсердя, під впливом болю, анестетиків, наркотиків. Вважають, що АДГ активізує гіалуронідазу — фермент позаклітинної речовини дистальних нирко-

вих канальців, завдяки чому вони стають більш проникні для води. Таким чином полегшується факультативна реабсорбція рідини.

Нирки регулюють вміст електролітів в організмі. З сечею виділяється приблизно 2,5 % натрію. В проксимальних відділах канальців проходить обов'язкова реабсорбція натрію — тут натрій переважно замінюється на водневі іони. Ця реабсорбція нерегулюльована. У дистальних відділах канальців реабсорбція натрію регулюється гормоном кори надниркових залоз — альдостероном, під впливом якого проходить реабсорбція натрію в обмін на калій і амоній.

Крім нирок, виділення води і солей здійснюють легені. В умовах основного обміну з дихальної поверхні легень і дихальних шляхів випаровується 400–600 мл води на добу. При низькій вологості атмосферного повітря, при прискоренні дихання кількість випареної води збільшується. При підвищенні температури тіла на 1 °С виділення води через легені збільшується на 500 мл. Видалена таким шляхом з організму вода називається перспіраційною — вона практично вільна від електролітів.

При нормальній функції ШКТ втрата води з калом не перевищує 200 мл на добу, в просвіт кишечника протягом дня виділяється 8–10 л води. В здоровому кишечнику реабсорбується майже вся вода й електроліти. Дуже великі втрати води й електролітів мають місце при патологічних процесах в шлунково-кишковому тракті, які супроводжуються проносом і блювотою.

Перспіраційною втратою води є випаровування води з поверхні шкіри. В нормальних умовах із потом виділяється лише 20 мосм/л натрію і дещо менше хлору. При підвищенні температури тіла на 1 °С потовиділення збільшується на 500 мл на день. При цьому зростає і втрата електролітів. У здорової людини вміст рідини в організмі є практично стабільним, незважаючи на коливання споживання солей та води.

10.2.1. Порушення водно-електролітної рівноваги (дисгідрія)

Виявити первинні розлади водно-електролітного обміну непросто, тому що зміна одного виду обміну речовин призводить до дисбалансу інших його видів, бо відбувається вмикання компенсаторних реакцій. Особливо важко оцінити реакції дитячого організму, в якому розлади водно-сольового обміну часто бувають симптомами основного захворювання. Кількісні й якісні зрушення в обміні води і солей залежать від ступеня участі ланок регуляторних механізмів, кількості втраченої води та електролітів.

Дисгідрію поділяють на дві великі групи: дегідратацію (зневоднення) і гіпергідратацію (затримку води). В залежності від переважання

порушень водного балансу в клітинному чи позаклітинному просторі, виділяють позаклітинну і внутрішньоклітинну дисгідрію.

Загальною дисгідрією називається порушення балансу води в обох секторах.

Порушення внутрішньоклітинного сектора проявляється значно тяжче. За концентрацією електролітів в плазмі розрізняють дисгідрії *гіпертонічні, ізотонічні, гіпотонічні*. Діагностика різних форм дисгідрій будується на даних анамнезу, клінічних та лабораторних дослідів.

Для дисгідрії характерний розвиток таких симптомів: спрага, яка з'являється при збудженні центру спраги, що розміщений у гіпоталамусі; сухість язика, слизових оболонок, шкіряних покривів — менш значні ознаки зневоднення, хоча в тяжких випадках шкіра без води, яка є пластичним матеріалом, стає в'ялою, язик — гладким із глибокими зморшками, очні яблука — м'якими через зниження внутрішньоочного тиску.

Спрага — одна з перших ознак нестачі вільної води, яка виникає при підвищенні осмотичного тиску плазми крові поряд зі зневодненням клітин (наприклад, при введенні гіпертонічних розчинів чи при втраті води без електролітів). У зв'язку з цим спрага може бути дуже сильною навіть при невеликому дефіциті води, який супроводжується гіпернатріємією. При втраті 3–4 л води спрага стає нестерпною.

Набряки найчастіше зумовлені затримкою інтерстиціальної рідини і натрію в організмі. Поява набряків може бути пов'язана зі зменшенням осмотичного тиску плазми. При гострих порушеннях водно-електролітного балансу найбільше значення має зниження колоїдно-осмотичного тиску плазми крові. Перенасичення організму водою може призвести до переміщення рідини в клітину, порушення гомеостазу, появи неврологічних симптомів.

Неврологічні симптоми відзначаються не лише при гіпергідратації, а й при дегідратації клітини. Клінічно ці розлади проявляються сильним збудженням клітин кори головного мозку (психічними розладами), порушенням роботи вегетативних центрів (поява періодичного дихання) та ін.

Циркуляторна недостатність виражається падінням чи підвищенням артеріального тиску, порушенням діяльності серця. Вона може з'являтися як при затримці води і солей в організмі і збільшенні об'єму циркулюючої плазми крові, так і при зневодненні й втраті електролітів.

Зміна діурезу. Олігурія — зменшення виділення сечі, часто розвивається при дегідратації. Прогресування процесу може призвести до припинення виділення сечі — анурії. Гіпергідратація нерідко супроводжується поліурією (виділення великої кількості сечі з низькою відносною щільністю).

Гіпертонічна дегідратація. Патофізіологічні зміни пов'язані з нестачею води і надлишком солей в усіх рідинах організму. Вода втрачається при захворюваннях ШКТ (блювота, пронос без вживання води), при надлишковому потовиділенні, лихоманці, перегріванні, гіпервентиляції. Дегідратація розвивається при нецукровому сечовиснаженні, коли не поповнюється втрачена вода; може розвитися при необгрунтованому введенні концентрованих розчинів електролітів. Ці стани характеризуються психоневрологічними розладами.

Ізотонічна гіпергідратація. Патофізіологічні зміни пов'язані з наводненням плазми позаклітинного простору ізотонічною рідиною, при цьому внутрішньоклітинний сектор залишається нормальним. Цей вид гіпергідратації виникає при серцевій недостатності, токсикозах вагітності та ін. Позаклітинний простір може збільшуватися на декілька літрів. На початку захворювання ознаки набряків можуть бути відсутні. Набряки при ізотонічній гіпергідратації з'являються, коли в плазмі крові починає знижуватися концентрація білка. Розведена ізотонічною рідиною плазма крові внаслідок низького онкотичного тиску не втримується в судинному руслі і переміщається в інтерстиціальний простір.

У найбільш тяжких випадках, коли в організмі затримується велика кількість води, можуть з'являтися розлади центральної і периферичної гемодинаміки. Внаслідок цих розладів відбувається зменшення ниркової фільтрації. Підвищення секреції альдостерону, яке відзначається при порушенні кровообігу нирок, при ізотонічній гіпергідратації частіше є не першопричиною, а наслідком гемодинамічних розладів, які розвиваються при затримці в організмі води. Остання обставина може призвести до іншого тяжкого ускладнення — набряку легенів.

Гіпотонічна гіпергідратація. Патофізіологічні зміни пов'язані з наводненням простору рідиною з низьким осмотичним тиском. Ця форма розвивається при довготривалій безсольовій дієті, посиленому виділенні натрію за допомогою лікарських препаратів, утворенні великої кількості ендогенної води в тканині, яка розпадається, недостатності кровообігу, гіперпродукції антидіуретичного гормону. Внаслідок зниження осмолярності плазми вода переходить в клітини, розвивається клітинна гіпергідратація — «водне отруєння» організму. Клінічними симптомами, які характеризують цей стан, є: випорожнення, поліурія, яка змінюється анурією, виражені неврологічні розлади, які супроводжуються блювотою, судомами, порушенням свідомості, а внаслідок цього — комою.

Гіпоосмолярний синдром характеризується зменшенням осмолярності плазми нижче 280 мосм/кг води (норма — 285 мосм/кг води).

Цей синдром зумовлений зниженням концентрації натрію в плазмі крові. Наслідком є клітинна гіпергідратація з усіма клінічними ознаками водної інтоксикації. Зниження осмолярності плазми нижче 250–230 мосм/кг води може швидко призвести до загибелі.

Гіперосмолярний синдром характеризується збільшенням осмолярності плазми вище 300 мосм/кг води. Супроводжується клітинною дегідратацією з глибокими неврологічними розладами. Причиною цього синдрому може бути не лише гіпернатріємія, а й підвищення рівня глюкози, сечовини та інших осмотично активних речовин. Обидва синдроми в пізній стадії мають однакову клінічну картину, але усунення симптомів, які виникають при гіпер- і гіпоосмолярному синдромах, потребує різних підходів до лікування.

10.2.2. Набряки

Набряк *— затримка води в організмі.*

Характеризується накопиченням рідини головним чином в міжклітинному просторі. Утворення набряків частіше зумовлене надлишком води і затримкою в організмі натрію.

Роль натрію (осмотичний фактор) зводиться до залучення води до тканин, якщо в організм тривалий час потрапляє надлишкова кількість натрію. Одним з прикладів є гіперальдостеронізм, механізм якого описаний вище.

Роль гідростатичного (механічного) й онкотичного факторів у патогенезі набряків була досліджена Старлінгом. Він показав, що набряки з'являються внаслідок підвищення гідростатичного тиску в судинах і зменшення онкотичного тиску плазми крові.

При серцевій недостатності, яка супроводжується слабкістю правого шлуночка серця, кров застоюється в прожнистих венах, підвищується центральний венозний тиск — збільшується фільтраційний тиск у венах, що пояснюється зниженням вмісту білків в плазмі крові внаслідок «розведення» затриманої рідини. Приклад порушення рівноваги Старлінга — місцеві набряки при венозному застої, який супроводжує тромбофлебіт.

Роль підвищення проникності стінки судин (мембранний фактор) достатньо велика. Особливо часто підвищена проникність стінки капілярів для білка позначається на виразності та довготривалості затримки рідини в міжклітинному просторі.

Підвищена проникність може бути викликана різними причинами (токсичним фактором, впливом кислих продуктів обміну, медіаторами, алергією, запаленням та ін.)

Роль лімфоутворення (лімфогенний фактор) пов'язана з виразністю проникності судин. Лімфа являє собою міжтканинну рідину з деякою кількістю профільтрованого білка. При порушенні відтоку лімфи внаслідок механічної перешкоди (венозний застій) набряки посилюються ще більше.

Значну роль в проникності стінки судини відіграє гіалуронідаза, активність якої збільшує деполімеризацію міжклітинної речовини.

Першою ознакою дегідратації є спрага, що виникає при дефіциті води близько 3 % маси тіла. Зменшення в організмі води до 6–7 % маси тіла призводить до циркуляторних розладів — зниження артеріального тиску, зменшення серцевого викиду, тахікардії. Дефіцит води і висока осмолярність плазми можуть призвести до дегідратації клітин, що, в свою чергу, посилює в клітинах катаболічні процеси і призводить до клітинного ексикозу. З'являються неврологічні розлади — збуджуються клітини кори головного мозку, які особливо чутливі до зневоднення. Виникає почуття занепокоєння, підвищується температура тіла. Для виведення продуктів обміну необхідна додаткова витрата води, що посилює тяжкість стану.

Ізотонічна дегідратація — найбільш часте порушення водно-сольового обміну. Патофізіологічні зміни пов'язані з одночасною втратою води і електролітів, тобто ізотонічної рідини. При цьому виді дегідратації зменшується в основному об'єм позаклітинної води. Найбільш частою причиною ізотонічної дегідратації є хвороби ШКТ, при яких організм утрачає велику кількість травних соків. Довготривалі патологічні процеси, що супроводжуються проносом чи блювотою, призводять до хронічної ізотонічної дегідратації. Втрата великої кількості рідини спостерігається при великих опіках поверхні тіла. Втрата значної кількості води при гострих захворюваннях може призвести до циркуляторних розладів — зниження венозного тиску, артеріального тиску, хвилинного об'єму серця. В тяжких випадках розвивається гіповолемічний шок. Зовнішні ознаки зневоднення характеризуються класичними проявами — сухістю слизових оболонок, м'якими очними яблуками, зниженим тургорним тиском і т. д. Тяжким ускладненням, що розвивається при дегідратації клітини, є невролітичні розлади. В залежності від циркуляторних розладів виділяють три ступені тяжкості ізотонічної дегідратації:

— при дефіциті рідини 2 л — артеріальний тиск нормальний, почуття втомленості, тахікардія;

— при дефіциті рідини 5–6 л — низький систолічний тиск, порушення свідомості, шок;

— при дефіциті рідини 6 л — низький артеріальний систолічний тиск, судоми, смерть.

Гіпотонічна дегідратація. Патофізіологічні зміни пов'язані з дефіцитом натрію в плазмі крові, концентрація якого знижується нижче 137 ммоль/л. Утрачання натрію спостерігається при його недостатній реабсорбції в нирках у зв'язку з гіпоальдостеронізмом. Причиною може бути зниження чутливості рецепторів ниркових канальців до альдостерону або надмірне вживання проносних препаратів. Утрачання натрію крізь шкіру спостерігається при значному потовиділенні, інтенсивному вгамуванні спраги рідиною з малим вмістом натрію.

Високий осмотичний тиск усередині клітини порівняно з інтерстицієм сприяє переміщенню води в клітину, викликаючи гіпергідратацію. Такий перерозподіл води призводить до циркуляторних розладів — артеріальної гіпотензії, тахікардії, зниження тургору тканин, сухості слизових оболонок.

У зв'язку з гіпергідратацією клітин з'являються неврологічні розлади — головний біль, апатія, так звана дегідраційна лихоманка. В тяжких випадках спостерігається анурія, що призводить до вторинної ниркової недостатності. Дефіцит натрію часто супроводжується гіпокаліємією, різким порушенням кислотно-основного стану (рис. 10.1), що посилює психоневрологічні розлади.

Ступінь тяжкості стану визначається порушенням гемодинаміки в залежності від дефіциту натрію:

— перший ступінь (дефіцит хлориду натрію становить до 0,5 г/кг маси тіла) проявляється слабкістю, запаморочливістю при нормальному артеріальному тиску;

— другий ступінь (дефіцит хлориду натрію — до 0,5–0,25 г/кг) супроводжується нудотою, блювотою, зниженням систолічного тиску, неврологічними розладами;

— третій ступінь (дефіцит хлориду натрію — понад 0,75–1,25 г/кг) характеризується зростанням симптомів попередньої стадії, порушенням свідомості.

Гіпертонічна гіпергідратація. Патофізіологічні зміни зумовлені наповненням рідиною з високим вмістом натрію позаклітинного простору. Цей вид розладу водно-сольового обміну виникає при посиленій реабсорбції натрію (вторинний альдостеронізм) із наступною затримкою води в тканинах, введенні великої кількості розчинів електролітів, серцево-судинній недостатності.

Надмірна затримка натрію, а потім і води, призводить до гіперволемії і внаслідок цього — до небезпеки перенавантаження та зупинки серця. Збільшення концентрації натрію у позаклітинному просторі супроводжується розвитком набряку і появою рідини в порожнинах

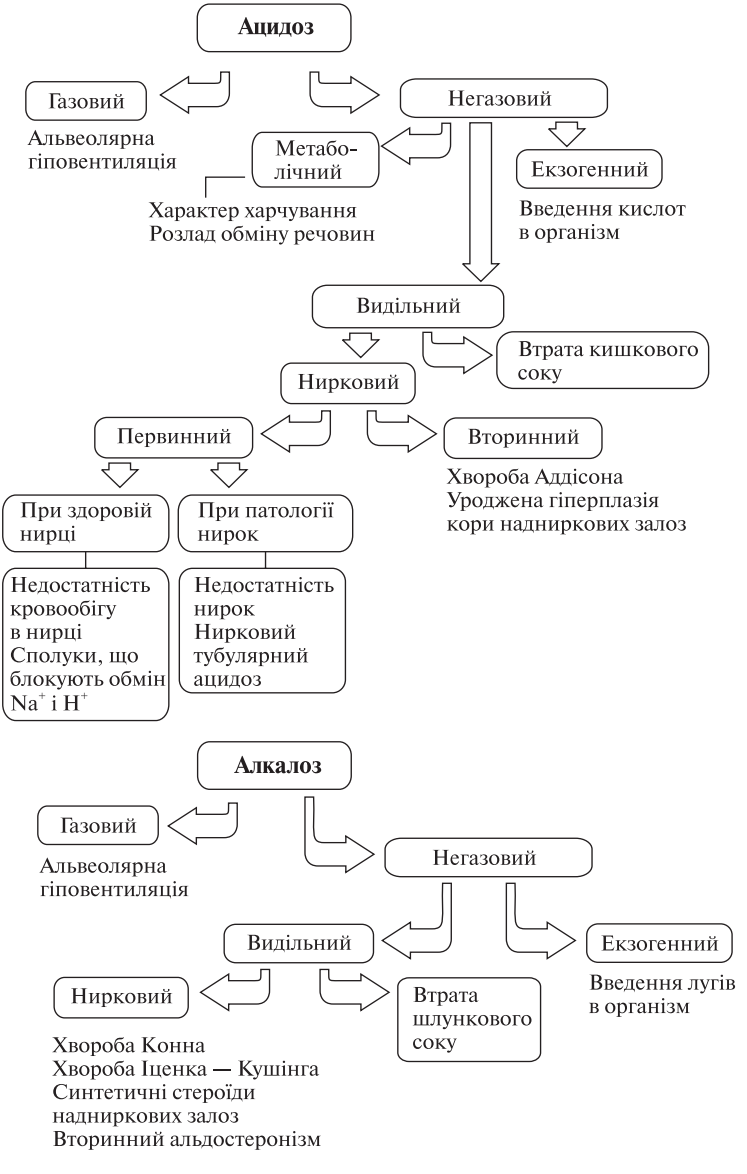


Рис.10.1. Види порушень кислотно-основної рівноваги

(черевній, плевральній тощо). Якщо надмірний вміст натрію у позаклітинному просторі не супроводжується затримкою еквівалентної кількості води, то осмотична рівновага відновлюється за рахунок внутрішньоклітинної води, що ще більше сприяє збільшенню об'єму позаклітинної рідини. Такий стан може спостерігатися, наприклад при потопанні в морській воді. Втрата води клітиною підвищує збудливість. В утворенні набряків при деяких захворюваннях, наприклад при серцевій недостатності, можуть бути задіяні одразу кілька механізмів.

Серцеві, або застійні, набряки — ознака серцевої декомпенсації. Механізм утворення пов'язаний із розладами відтоку крові. Внаслідок підвищеного венозного тиску (гідростатичний фактор) рідина з судин більш активно переміщається в інтерстиціальний простір. Переходу води сприяє підвищена проникність клубочків нирок та обмежена реабсорбція білка в канальцях (фактор проникності). Застійні явища в печінці обмежують синтез альбумінів, β-глобулінів та ін. Гіпопротеїнемія (онкотичний фактор) та високий гідростатичний тиск сприяють переходу рідини в міжклітинний простір.

Унаслідок порушення кровообігу в клубочках нирок посилюється утворення реніну, ангіотензину I і II, стимулюється секреція альдостерону, посилюється реабсорбція натрію (гіпернатріємія), посилено секретується АДГ, зростає реабсорбція води в дистальних відділах ниркових канальців.

Наслідком цих процесів є збільшення циркулюючої крові, вищим стає фільтраційний тиск у судинах — вода знову переходить в інтерстиціальний сектор, впливаючи на розвиток набряків і лімфостазу (лімфогенний фактор набряків). Часто рідина заповнює порожнини тіла, що призводить до розвитку водянки.

Прикладами водянки є асцит — скупчення рідини в черевній порожнині, гідроперикардит — накопичення рідини в серцевій сумці та ін.

Ниркові набряки часто пов'язані зі зниженням клубочкової фільтрації (гострий гломерулонефрит). Підвищення осмотичного тиску плазми при зменшеній фільтрації поглиблюється гіперальдостеронізмом, який розвивається при порушенні кровообігу в нирках. Деякі захворювання нирок супроводжуються розвитком невротичного синдрому. Набряки при цьому патологічному процесі пов'язані з підвищеною проникністю клубочків нирок для білка. Протеїнурія призводить до розвитку гіпопротеїнемії, падіння онкотичного тиску крові та пересування рідини в міжклітинний простір.

Голодні (кахексичні) набряки розвиваються при кількісній та якісній недостатності харчування, особливо при дефіциті білка. Причинами

цього виду набряків можуть бути хронічні захворювання шлунка та кишечника. Механізм компенсації, що включається у відповідь на гіповолемію, призводить до посиленої реабсорбції натрію та води, що поглиблює розвиток набряків.

Запальні набряки — ознака місцевого патологічного процесу. Механізми переходу рідини з судин в інтерстицій пов'язані зі збільшеним фільтраційним тиском в капілярах, високим осмотичним та онкотичним тиском у тканинах запального осередку та підвищеною проникністю судин в осередку запалення.

Алергічні набряки (набряк Квінке, кропивниця) — локальне скупчення рідини в інтерстиціальному просторі та в глибоких шарах шкіри. Розвиток набряку пов'язаний із підвищеною проникністю стінок судин під впливом медіаторів алергії — гістаміну, брадикініну, простагландинів та ін.

Ускладнення при розвитку набряків залежать від їх локалізації, від кількості рідини в тканинах і порожнинах. Інколи навіть нетривале перебування рідини в порожнинах тіла може призвести до необоротних наслідків — набрякання мозку, тампонади серця (скупчення рідини в перикарді). За таких обставин наслідки не обмежуються тільки здавлюванням тканини в місці скупчення рідини, а можуть викликати тяжкі ускладнення основного захворювання.

Інфекційно-токсичні фактори збільшують проникність мембран мітохондрій і сприяють виходу субстратів циклу Кребса в гіалоплазму, окисненню їх ферментами гіалоплазми, збільшенню вільного окиснення, гіперпродукції АТФ та теплоти. В експерименті порушення енергетичного обміну можна отримати шляхом введення 2,4-динітрофенолу.

10.3. Патофізіологія мінерального обміну

Мінеральні речовини та сполуки в організмі перебувають в розчиненому стані у вигляді електролітів або зв'язані з білками. Значна частина кальцію, магнію, натрію, фосфору, фтору входить до складу мінеральних солей скелета і зубів.

Натрій — головний катіон позаклітинного середовища, де його концентрація становить приблизно 145 ммоль/л (у внутрішньоклітинній рідині лише близько 10 ммоль/л). Близько 13,4–21,7 ммоль/л натрію міститься в плазмі крові, а приблизно 30 %, тобто 35–40 г усього натрію організму знаходиться в скелеті.

Порушення обміну натрію тісно пов'язане з порушенням водної рівноваги. Негативний баланс натрію можливий при його підвищеній втраті із сечею, потом, кишковим соком (наприклад, при аддісоновій

хворобі, тривалому застосуванні сульфаніламідних препаратів та їх похідних — салуретиків (діакарб, дихлотіазид, які посилюють виведення натрію нирками). У разі значної втрати натрію спостерігається вихід із клітин іонів калію, що порушує діяльність серця, скелетної і непосмугованої м'язової мускулатури. Розвивається м'язова слабкість (адинамія), знижується апетит і підвищується чутливість до водного навантаження.

Позитивний баланс натрію розвивається при надмірному вживанні солі, порушенні виведення натрію нирками (гломерулонефрит, тривале застосування глюкокортикоїдів), а також надлишкової продукції альдостерону, який посилює реабсорбцію натрію в дистальному сегменті ниркових канальців. Надлишок солей натрію в організмі сприяє розвитку запальних процесів, затримці води, а також артеріальної гіпертензії.

Вміст калію у позаклітинному середовищі становить 4 ммоль/л, у внутрішньоклітинній рідині — 160 ммоль/л, у плазмі крові — 3,9–6 ммоль/л. Загальний вміст калію в організмі — 148–149 г. Більша частина цієї кількості припадає на м'язи.

Добовий баланс калію становить приблизно 4 г. Порушення цього балансу тісно пов'язане з порушеннями обміну натрію. Так, надлишок калію посилює виведення натрію і води з організму, а його нестача викликає порушення, що подібні до ефекту надлишку натрію. Негативний баланс калію може розвиватися при недостатньому надходженні його з їжею (овочі, молочні продукти), у випадку втрати його з блювотними масами або при проносі (концентрація калію в органах травлення приблизно вдвічі вища, ніж в плазмі крові), під час лікування кортикотропіном, глюкокортикоїдами, а також при гіперальдостеронізмі. Негативний баланс калію, як правило, призводить до гіпокаліємії, яка може тривалий час бути компенсованою за рахунок переходу калію в кров із клітин.

Тривала гіпокаліємія викликає зниження вмісту калію в клітинах, порушення нирково-м'язової збудливості, м'язову слабкість, зниження моторики шлунка та кишечника, зниження судинного тонусу, тахікардію. Зміни ЕКГ при гіпокаліємії виявляються у подовженні інтервалу S — T та в зниженні вольтажу зубця Т.

Затримка калію в організмі може спостерігатися при надлишковому його вмісті в їжі, а також при порушеннях виділення калію нирками (при добовому діурезі нижче 500 мл). Затримка калію в організмі може призвести до гіперкаліємії, яка більш небезпечна, ніж зниження концентрації калію. Гіперкаліємія спостерігається також при виході калію з клітин (наприклад, при ацидозі, інсулярній недостатності й т. д.).

Порушення обміну кальцію і фосфатів. Порушення кальцій-фосфатного обміну може проявлятися розладом усмоктування кальцію і фосфату в кишечнику, звапненням скелета, а також відкладанням фосфатно-кальцієвих солей у м'яких тканинах. Розлад усмоктування кальцію і фосфату спостерігається при зміні нормального співвідношення цих елементів у дієті (1,2:1), споживанні їжі, багатої на оксалати, інозитфосфатну (фітинову) кислоту, тривалому проносі, а також при рахіті.

10.4. Патофізіологія вуглеводного обміну

Вуглеводи складають обов'язкову і більшу частину їжі людини (близько 500 г/добу). Вуглеводи — матеріал, який найбільш легко мобілізується й утилізується. Вони депонуються у вигляді глікогену і жиру. У ході вуглеводного обміну утворюється НАДФ · H_2. Особливу роль вуглеводи відіграють в енергетиці ЦНС, тому що глюкоза є єдиним джерелом енергії для мозку. Розлад обміну вуглеводів може бути зумовлений порушенням їх перетравлення і всмоктування в органах травлення. Екзогенні вуглеводи надходять до організму у вигляді полі-, ді- і моносахаридів. Їх розщеплення в основному проходить у дванадцятипалій кишці і тонкому кишечнику, соки яких мають активні амілогічні ферменти (амілазу, мальтозу, сахарозу, лактозу, інвертазу та ін.). Вуглеводи розщеплюються до моносахаридів і не всмоктуються. Всмоктування глюкози страждає при порушенні її фосфорилування в кишковій стінці. В основі даного порушення лежить недостатність ферменту гексокінази, яка розвивається при складних запальних процесах у кишечнику, при отруєнні монойодацетатом, флоридзином. Нефосфорилована глюкоза не проходить через кишкову стінку і не засвоюється. Може розвинутися вуглеводне голодування.

Порушення синтезу і розщеплення глікогену. Патологічне посилення розпаду глікогену відбувається при сильному збудженні ЦНС, при підвищенні активності гормонів, які стимулюють глікогеноліз (СТГ, адреналін, глюкагон, тироксин). Підвищений розпад глікогену при одночасному збільшенні споживання м'язами глюкози відбувається при важкому м'язовому навантаженні.

Синтез глікогену може змінюватись у бік зниження або патологічного посилення.

Зниження синтезу глікогену відбувається при складному ураженні печінкових клітин (гепатити, отруєння печінковими отрутами), коли порушується їх глікогеноутворююча функція. Синтез глікогену знижується при гіпоксії, бо в умовах гіпоксії зменшується утворення АТФ, необхідної для синтезу глікогену.

Патологічне посилення синтезу глікогену призводить до його надлишкового накопичення в органах і тканинах та їх ушкодження. Це відбувається при глікогенозах (глікогенній хворобі), в основі яких лежить уроджений дефіцит ферментів, що каталізують розпад або синтез глікогену. Глікогенози успадковуються за аутосомно-рецесивним типом. Як правило, вони виявляються відразу після народження. Описано 12 типів глікогенозів, частина яких зустрічається рідко.

***Гіперглікемія** — підвищення рівня цукру в крові вище за звичайний.*

Гіперглікемія може розвиватись у фізіологічних умовах, при цьому має пристосовне значення, тому що забезпечує доставку тканинам енергетичного матеріалу.

У залежності від етіологічного фактора розрізняють аліментарну, нейрогенну і гормональну гіперглікемію.

Аліментарна гіперглікемія розвивається після вживання великої кількості легкозасвоюваних вуглеводів (цукор, цукерки, борошняні вироби та ін.). При цьому з кишкового шляху всмоктується велика кількість глюкози, що перевищує можливості печінки та інших тканин щодо асимілювання. Надлишок вуглеводів упливає на рецептори шлунка і кишечника і рефлекторно викликає прискорення розщеплення глікогену в печінці, що також сприяє підвищенню рівня цукру в крові. Якщо він перевищує 8 ммоль/л (нирковий поріг), то цукор з'являється в сечі.

У тропічних країнах досить поширена доброякісна глюкозурія (так званий нирковий діабет), яка перебігає безсимптомно при звичайному рівні цукру в крові.

Нейрогенна, або **емоційна, гіперглікемія** виникає при емоційному збудженні, стресі, болю, ефірному наркозі. Процес збудження із кори головного мозку іррадіює на підкоркові утворення. Імпульси по симпатичних шляхах ідуть до печінки, де посилюють глікогеноліз.

Гормональні гіперглікемії супроводжують порушення функцій ендокринних залоз, гормони яких беруть участь у регуляції вуглеводного обміну. Так, при підвищенні продукції глюкагону активується фосфорилаза печінки, внаслідок чого посилюється глікогеноліз. Він збільшується також при надлишку адреналіну і тироксину. Гіперфункція соматотропного гормону гіпофіза призводить до гіперглікемії внаслідок гальмування синтезу глікогену, активації інсулінази печінки, посилення секреції глюкагону. Посилення секреції АКТГ і глюкокортикоїдів викликає стимуляцію глюконеогенезу і гальмування активності гексокінази. Аналогічні зміни розвиваються при тривалому застосуванні глюкокортикоїдів із лікувальною метою.

Гіперглікемія при недостатності гормону інсуліну є найбільш вираженою і стійкою. Вона може бути панкреатичною (абсолютною) і позапанкреатичною (відносною). Інсулін утворюється в бета-клітинах острівців Лангерганса підшлункової залози під впливом рівня глюкози в крові за механізмом зворотного зв'язку. Інсулін з'єднується з рецепторами інсуліночутливих клітин (печінка, жирова тканина та ін.) і впливає на всі види обміну речовин.

Основна дія інсуліну на вуглеводний обмін проявляється активізацією глікогенсинтетази (сприяє синтезу глікогену), гексокінази, гальмуванням глюконеогенезу, сприяє транспорту глюкози крізь мембрану клітини. Інсулін діє також на жировий обмін, пригнічує ліполіз у жирових депо, активізує перехід вуглеводів у жири, гальмує утворення кетонових тіл, стимулює зв'язування кетонових тіл в печінці. Посилюється транспорт амінокислот у клітину, забезпечується енергія для синтезу білка, тому що гальмується окиснення амінокислот і розпад білка. Інсулін також коригує білковий та водно-сільовий обміни. Його вплив значно посилює поглинання печінкою і м'язами калію, забезпечує реабсорбцію натрію в канальцях нирок, сприяє затримці води в організмі.

Недостатність інсуліну (панкреатична або позапанкреатична) лежить в основі захворювання на цукровий діабет, який займає перше місце серед ендокринної патології, третє місце — як причина смертності (після серцево-судинних і онкологічних захворювань), є однією з головних причин сліпоти. Крім цього, існує діабетичний ген, котрий у 5 % схильних до діабету людей знаходиться в гомозиготному поєднанні.

Панкреатична недостатність інсуліну розвивається при руйнуванні або ушкодженні інсулярного апарату підшлункової залози. Частою причиною є місцева гіпоксія острівців Лангерганса при атеросклерозі, спазмі судин. При цьому порушується утворення в інсуліні дисульфідних зв'язків і інсулін утрачає активність — не виявляє гіпоглікемічного ефекту.

До інсулінової недостатності може призвести руйнування підшлункової залози пухлинами, ушкодження її інфекційним процесом (туберкульоз, сифіліс). Утворення інсуліну може порушитися при панкреатитах, інших захворюваннях підшлункової залози. Після перенесеного панкреатиту в 16–19 % випадків розвивається інсулінова недостатність у зв'язку з надлишковим розростанням сполучної тканини, яка неначе «замуровує» β-клітини острівців Лангерганса, порушує доступ до них кисню.

Інсулярний апарат перенапружується і може виснажитися при зайвому і частому вживанні в їжу легкозасвоюваних вуглеводів (цукор, цукерки), при переїданні, що викликає аліментарну гіперглікемію.

Частина лікарських препаратів (групи тіазидів, кортикостероїди та ін.) можуть викликати порушення толерантності до глюкози, а у схильних до діабету осіб стати пусковим фактором у розвитку даного захворювання.

Позапанкреатична недостатність інсуліну. Її причиною може стати надлишковий зв'язок інсуліну з білками крові, що його переносять. Інсулін, пов'язаний із білком, активний лише відносно жирової тканини. Він забезпечує перехід глюкози в жир, гальмує ліполіз. При цьому розвивається так званий діабет повних. Інсулінова недостатність може розвиватись унаслідок підвищеної активності інсулінази — ферменту, що розщеплює надлишок інсуліну, який утворюється в печінці до початку пубертатного періоду. До надмірної активності інсулінази може призвести надлишок СТГ, глюкокортикостероїдів, дефіцит іонів міді і цинку, інгібуючих її. При цьому руйнується багато інсуліну. Недостатність інсуліну викликає хронічні запальні процеси, при яких у кров надходить багато протеолітичних ферментів, які руйнують інсулін. Гальмівний вплив на інсулін може виявляти надлишок у крові неетерифікованих жирних кислот. До руйнування інсуліну призводить утворення в організмі аутоантитіл проти нього. Позапанкреатична недостатність інсуліну врешті-решт призведе до панкреатичної, з якою тісно взаємозв'язана.

При цукровому діабеті порушуються всі види обміну речовин. Порушення вуглеводного обміну визначено характерним симптомом діабету — стійкою вираженою гіперглікемією, що зумовлює такі наслідки:

— неможливість проходження глюкози крізь клітинні мембрани й асиміляцію її тканинами;

— сповільнення синтезу глікогену і прискорення його розпаду;

— посилення глюконеогенезу — утворення глюкози із лактату, піровату, амінокислот та інших продуктів невуглеводного обміну;

— гальмування переходу глюкози в жир.

Значення гіперглікемії в патогенезі цукрового діабету двояке. Вона відіграє певну адаптивну роль, тому що при ній гальмується розпад глікогену й у деякій мірі збільшується його синтез. Глюкоза легше проникає в тканини, і вони не відчувають різкої нестачі вуглеводів.

Гіперглікемія має і негативне значення. При ній різко підвищується доступ глюкози в клітини інсуліно-незалежних тканин (кришталик, клітини печінки, β-клітини острівців Лангерганса, нервова тканина, еритроцити, стінка аорти). Надлишкова глюкоза не піддається

фосфорилуванню, а перетворюється в сорбітол і фруктозу. Це осмотично активні речовини, вони порушують обмін у даних тканинах і викликають їх ушкодження.

При гіперглікемії підвищується концентрація глюко- і мукопротеїдів, які легко випадають у сполучній тканині та сприяють утворенню гіаліну.

При гіперглікемії, що перевищує 8 ммоль/л, глюкоза починає залишатися у вторинній сечі — розвивається глюкозурія. Це прояв декомпенсації вуглеводного обміну.

Механізм глюкозурії. У нормі глюкоза утримується в первинній сечі. У вторинній сечі глюкози немає, тому що в канальцях вона повністю реабсорбується у вигляді глюкозофосфату, для утворення якого необхідний фермент гексокіназа. Після дефосфорилування глюкозофосфату (ферментом фосфатазою) глюкоза надходить у кров. При цукровому діабеті процеси фосфорилування глюкози в канальцях не справляються з надлишком глюкози в первинній сечі. Крім того, при діабеті знижена активність гексокінази, тому нирковий поріг для глюкози знижується у порівнянні з нормальним. Розвивається глюкозурія.

При тяжких формах цукрового діабету вміст цукру в сечі може досягати 8–10 %. Осмотичний тиск сечі при цьому підвищується, у зв'язку з чим у вторинну сечу переходить багато води. За добу виділяється 5–10 л і більше сечі (поліурія) з високою відносною щільністю за рахунок цукру. Внаслідок поліурії розвивається зневоднення організму і, як його результат, — посилена спрага (полідипсія).

Від цукрового діабету слід відрізняти нецукровий діабет, який також характеризується поліурією (до 5–10 л за добу і більше, з низькою відносною щільністю), полідипсією, але відсутністю глюкозурії. Основною причиною його виникнення вважають первинну полідипсію з провідним фактором патогенезу — зменшенням синтезу вазопресину (АДГ), який посилює реабсорбцію води в ниркових канальцях.

При дуже високому рівні цукру в крові (30–50 ммоль/л і вище) різко зростає осмотичний тиск крові. В результаті відбувається зневоднення організму. Може розвинутися гіперосмолярна кома. Стан хворих при ній украй тяжкий. Свідомість відсутня, різко виражені ознаки зневоднення тканин.

У результаті зневоднення відбувається ушкодження нирок, порушується їх функція аж до розвитку ниркової недостатності.

Порушення жирового обміну при інсуліновій недостатності зводиться до зменшення потрапляння глюкози в жирову тканину та утворення жиру з вуглеводів. Знижений ресинтез тригліцеридів із жирних кислот. Посилюється ліполітичний ефект СТГ, який у нормі

пригнічується інсуліном. Це призводить до схуднення і підвищення вмісту в крові неестерифікованих жирних кислот (НЕЖК). У печінці НЕЖК ресинтезуються в тригліцериди, що створює передумови для жирової інфільтрації печінки.

Але інфільтрація печінки може не розвиватися, якщо в підшлунковій залозі не порушено утворення ліпокаїну, за допомогою якого жир виводиться з печінки (острівковий цукровий діабет). Якщо дефіцит інсуліну поєднується з недостатньою продукцією ліпокаїну, розвивається тотальний діабет, який супроводжується жировою інфільтрацією печінки. У мітохондріях печінкових клітин при цьому починається інтенсивне утворення кетонових тіл (ацетон, ацетооцтова і β-оксимасляна кислоти). Вони схожі за будовою і здатні до взаємоперетворення. У нормі в сироватці крові знаходиться 0,1–0,6 ммоль/л кетонових тіл.

Нагромадження кетонових тіл при цукровому діабеті відбувається у зв'язку з підвищеним переходом жирних кислот у клітині через нестачу НАДФ та порушенням їх окиснення у циклі Кребса.

При цукровому діабеті концентрація кетонових тіл, що мають токсичну дію, зростає в багато разів.

***Гіперкетонемія** — висока концентрація кетонових тіл у сироватці крові — ознака декомпенсації обміну речовин при цукровому діабеті.*

Кетонові тіла у високій концентрації інактивують інсулін, поглиблюючи явища інсулінової недостатності. Створюється замкнуте коло. Найбільш висока при цьому концентрація ацетону, який пошкоджує клітини, розчиняючи їх структурні клітини, і інгібує активність ферментів. Різко пригнічується діяльність ЦНС.

Останній ступінь порушення та декомпенсації обміну речовин, гіперкетонемія відіграють важливу роль у патогенезі грізного ускладнення цукрового діабету — гіперкетонемічної, або кетоацидотичної, діабетичної коми.

Розвитку гіперкетонемічної коми сприяють:

— відсутність лікування при нерозпізнаному діабеті;

— припинення введення інсуліну, інших цукрознижувальних препаратів або значне зниження їх доз;

— гострі або хронічні гнійні інфекції;

— фізична або психічна травма;

— надлишок в їжі вуглеводів, алкоголю;

— харчові отруєння;

— вагітність (частіше другої половини);

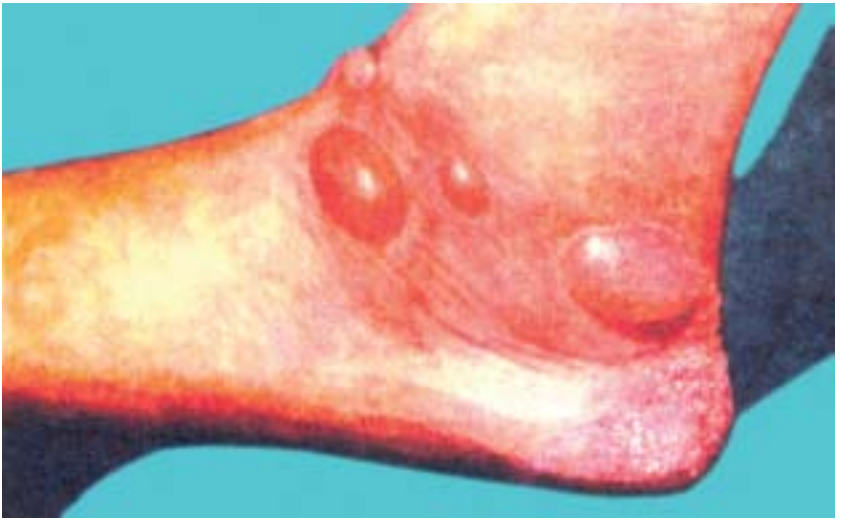


Рис. І. Ексудативна реакція у запаленій шкірі при пелагрі (за А.Д. Адо, 1994)

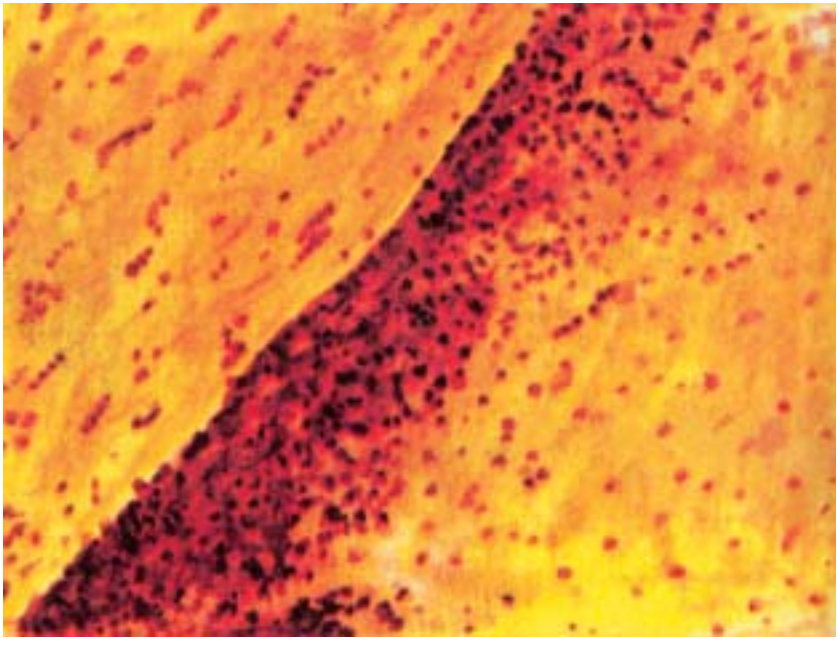


Рис. II. Скупчення мононуклеарів у тканині мозку при запаленні (за В.В.Сєровим та співавт., М., 1986)

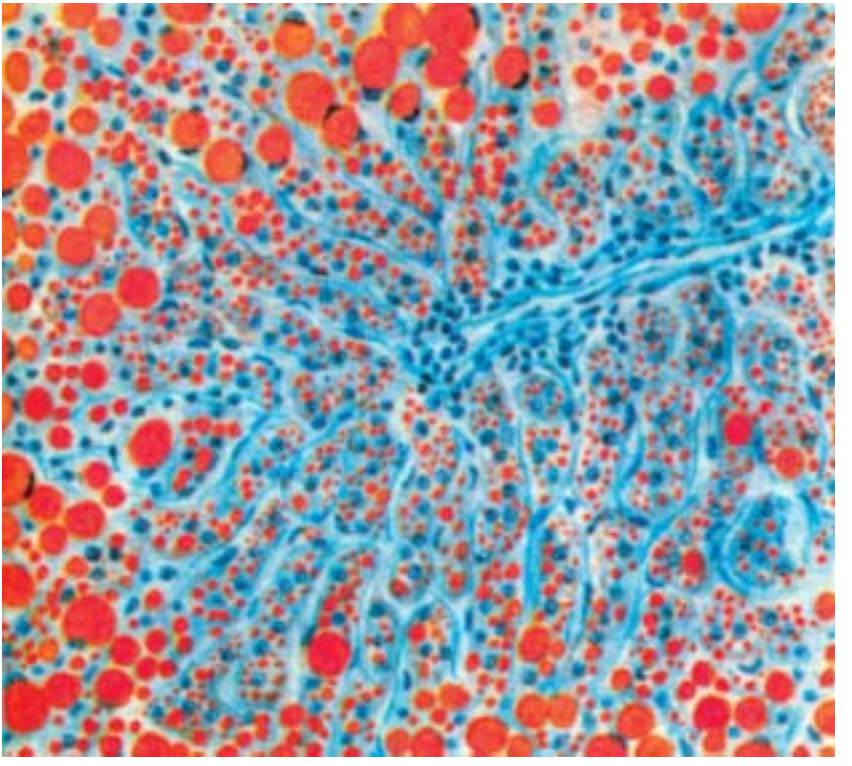


Рис. III. Жирова дистрофія печінки.
В цитоплазмі гепатоцитів, особливо периферичних відділів, видно краплі жиру. Забарвл. суданом III (за В.В. Сєровим та співавт., М, 1986)

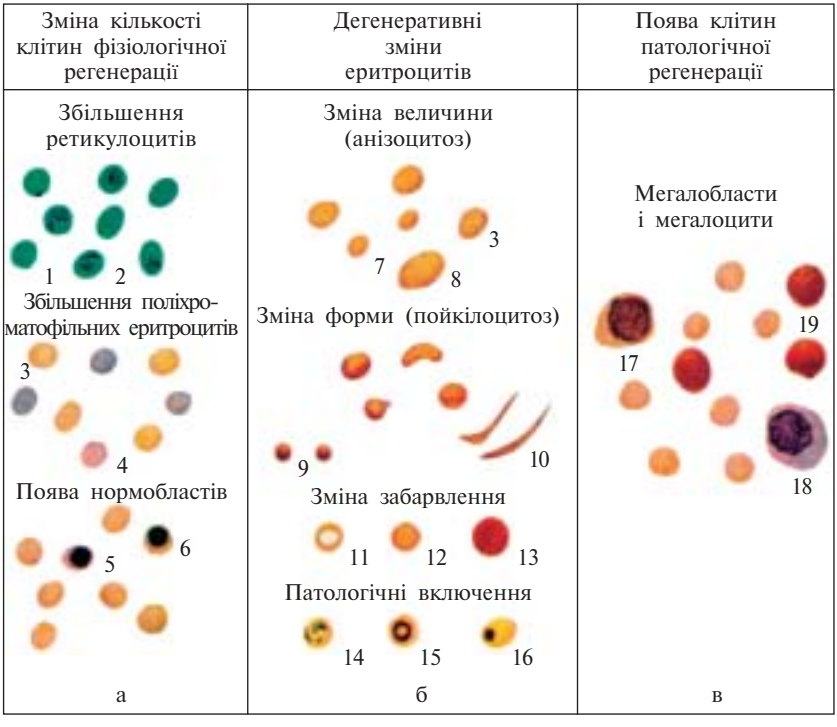


Рис. IV. Зміни еритроцитів при анемії:
а — зміна кількості клітин фізіологичної регенерації; б — дегенеративні зміни еритроцитів; в — поява клітин патологічної регенерації; 1 — еритроцит (d — 7,8–8 мкм); 2 — ретикулоцит (суправітальне забарвлення мазка крові); 3 — еритроцит (забарвлення за Романовським — Гімза); 4 — поліхроматофільний еритроцит; 5 — поліхроматофільний нормобласт; 6 — оксифільний нормобласт; 7 — мікроцит (d — 6.5 мкм); 8 — макроцит (d — 9 мкм); 9 — мікросфероцити; 10 — серпоподібні еритроцити при Hbs-анемії; 11 — анулоцит; 12 — гіпохромний еритроцит; 13 — гіперхромний еритроцит; 14 — базофільна зернистість; 15 — кільце Кебота; 16 — тільце Жоллі; 17 — мегалобласт оксифільний; 18 — мегалобласт поліхроматофільний; 19 — мегалоцит (d — 12–14 мкм) (за М.Г. Абрамовим. М., 1985)

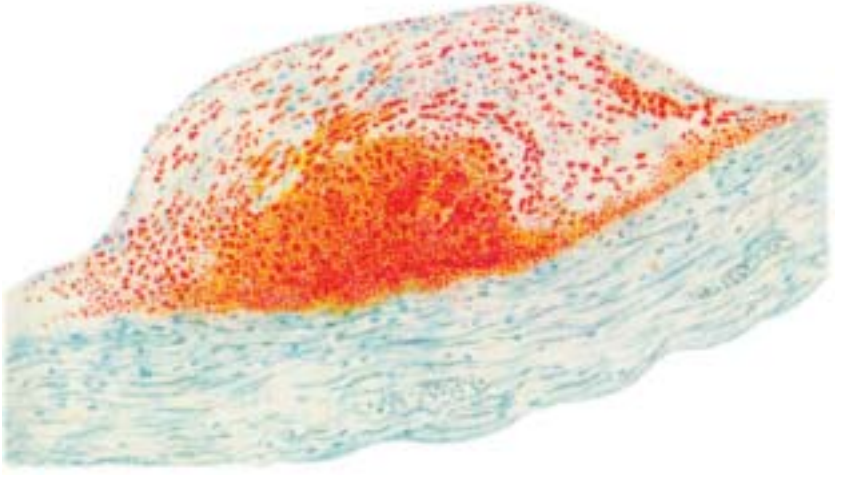


Рис. V. Атеросклероз аорти:
в інтимі судини відкладення ліпоїдів та розростання сполучної тканини (атеросклеротична, або фіброзна, бляшка).
Забарвл. суданом III. (за В.С. Пауковим і Н.К. Хитровим, 1989)

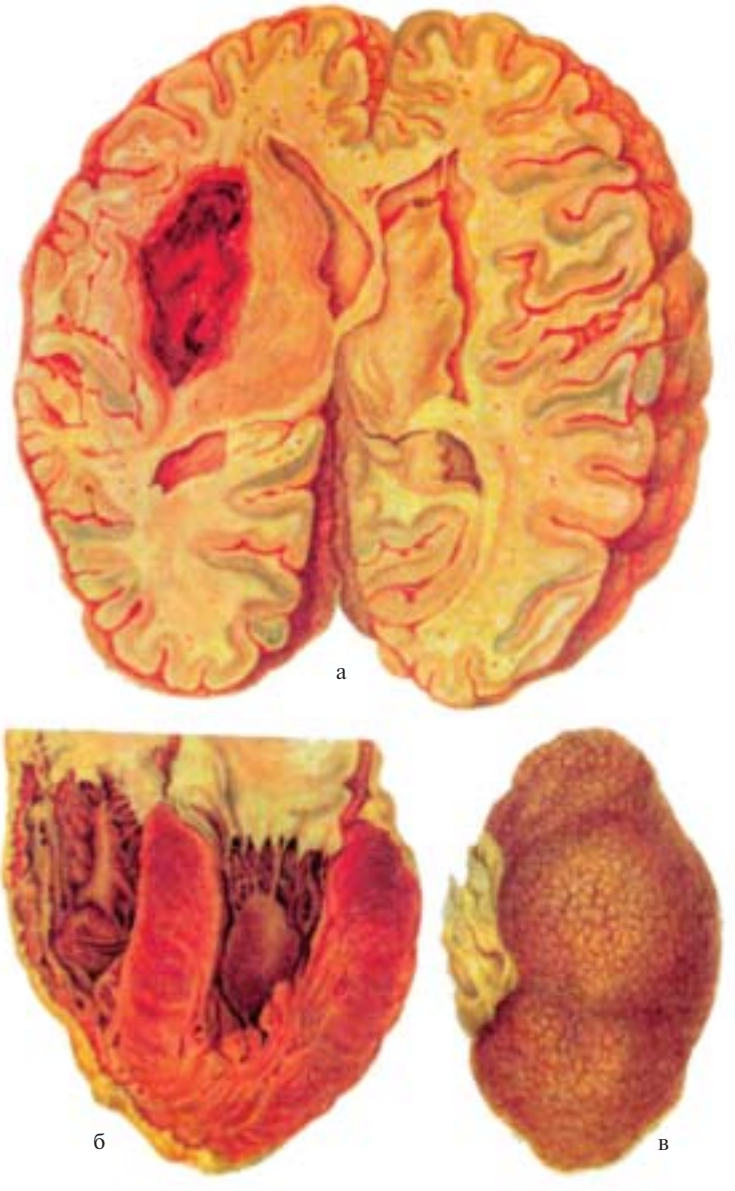


Рис. VI. Гіпертонічна хвороба:
а — крововилив у лівій півкулі головного мозку;
б — гіпертофія міокарда лівого шлуночка серця; в — первинно-зморщена нирка (артеріолосклеротичний нефросклероз) (за В.С. Пауковим і Н.К. Хитровим, 1989)

Рис. VII. Крупозна пневмонія, сіре опечення верхньої частки легені (за В.С. Пауковим і Н.К. Хитровим, 1989)

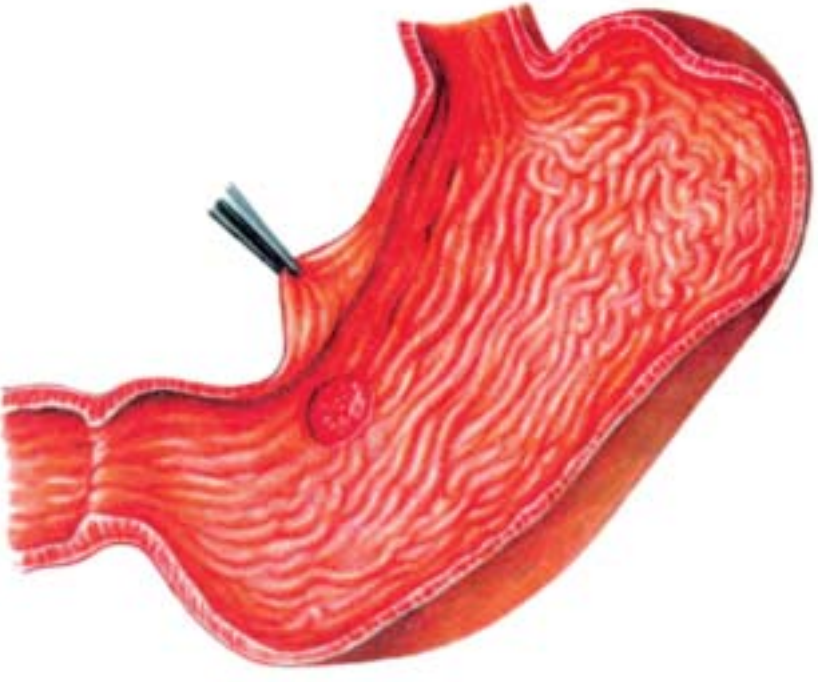


Рис. VIII. Хронічна виразка шлунка
(за В.С. Пауковим і Н.К. Хитровим. М., 1989)

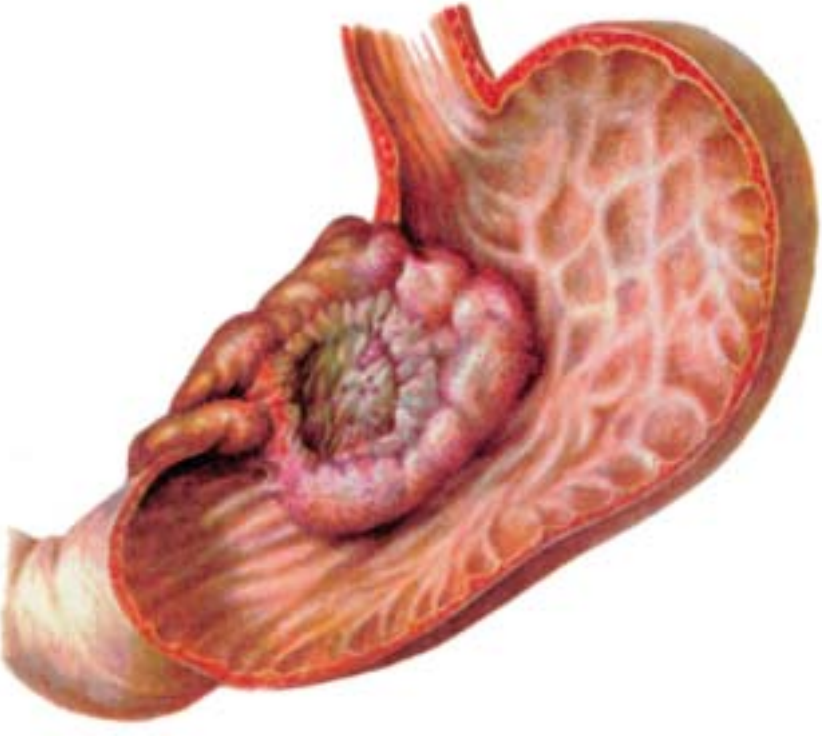


Рис. IX. Блюдцеподібний рак шлунка
(за В.С. Пауковим і Н.К. Хитровим, 1989)

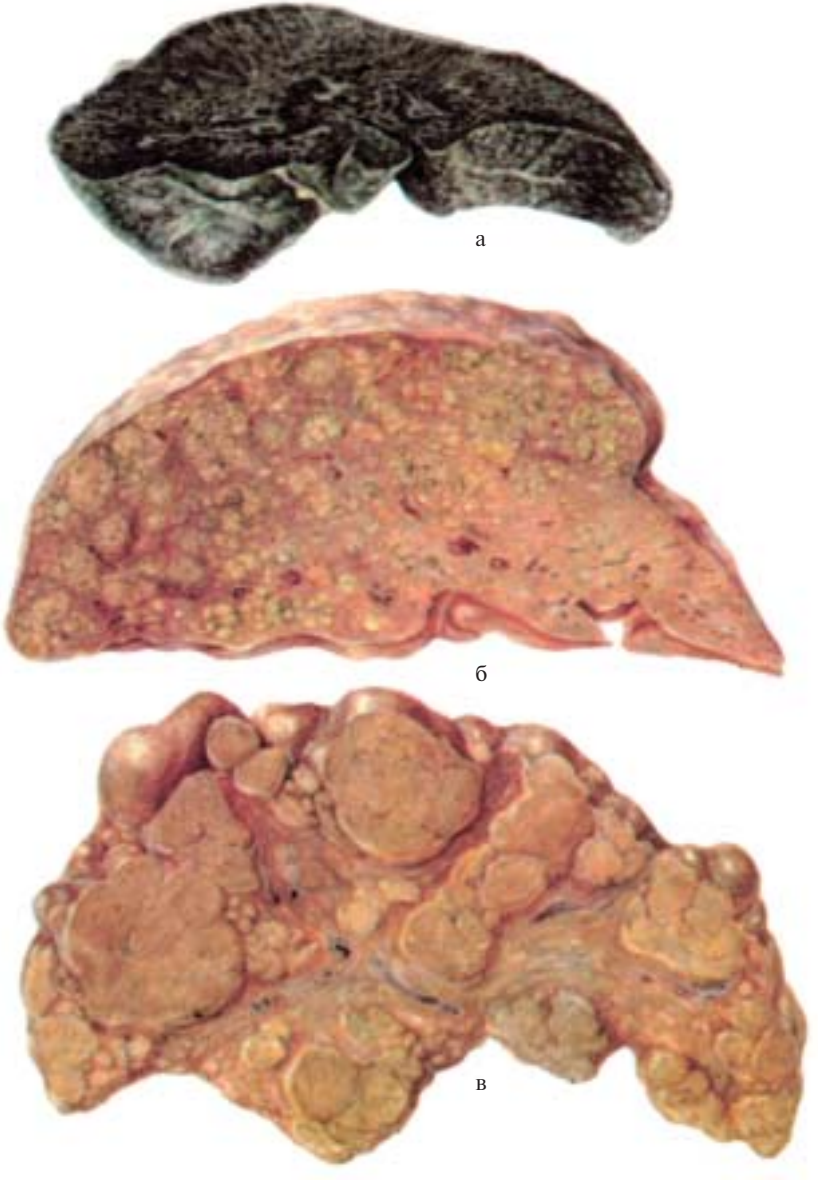


Рис. X. Цироз печінки:
а — біліарний вторинний (при атрезії позапечінкових жовчних шляхів);
б — дрібновузликовий (портальний); в — великовузликовий (постнекротичний)
(за В.В. Сєровим та співавт., 1986)

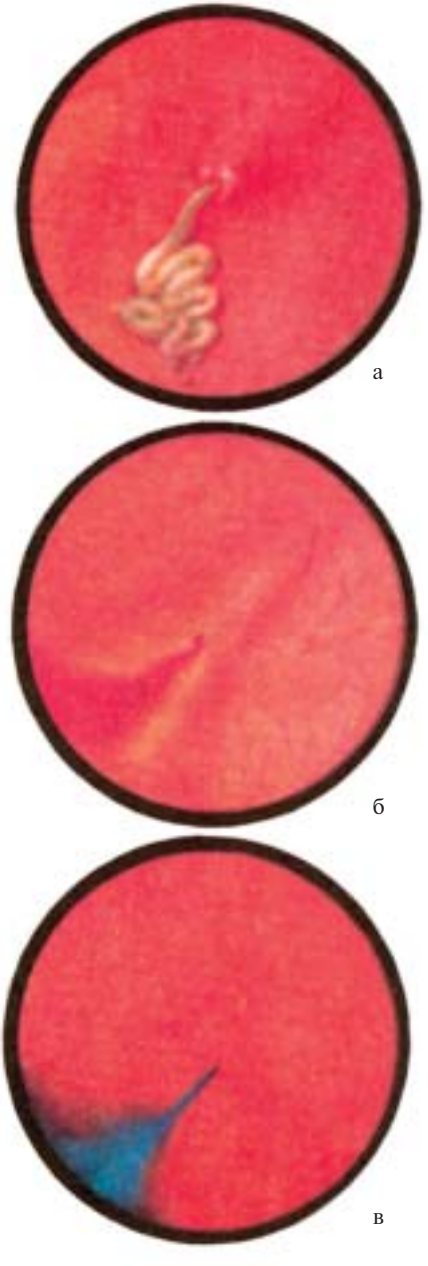


Рис. XI. Цистоскопічна картина виділення з устя сечоводу гною (а), крові (б), індигокарміну (в) (за В.В. Сєровим та співавт., 1986)

Рис. XII. Гострий (швидко прогресуючий) гломерулонефрит. «Велика пістрява нирка» (за В.С. Пауковим і Н.К. Хитровим, 1989)

Рис. XIII. Гнійничковий, або апостематозний, нефрит:
на поверхні нирки (справа) та на її розрізі (зліва) видно множинні гнійчки (абсцеси) (за В.В. Сєровим. М., 1986)

Рис. XIV. Тромб аорти, який закупорює її просвіт

Рис. XV. Антракоз легені

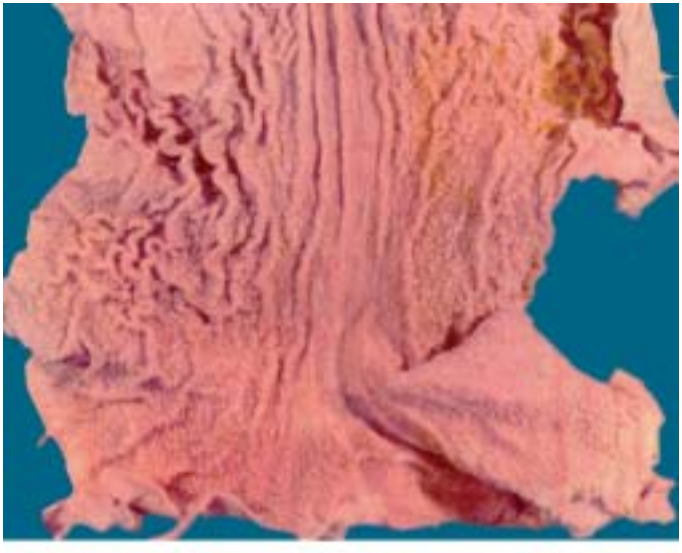


Рис. XVI. Хронічний гіпертрофічний гастрит

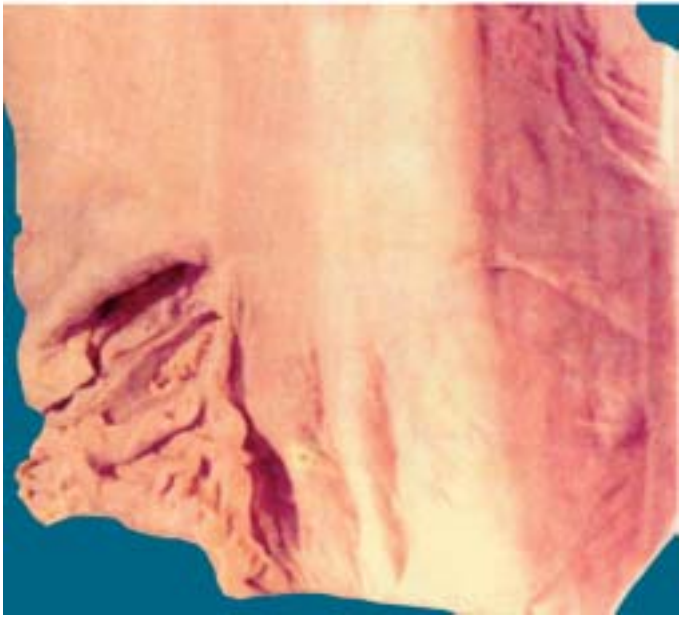


Рис. XVII. Хронічний атрофічний гастрит

— часта повторна блювота;

— серцево-судинні катастрофи (інфаркт міокарда, мозковий інсульт, тромбоз);

— тривале голодування.

Внаслідок наростаючого дефіциту інсуліну як порушення розвиваються утилізації глюкози тканинами, зниження проникності цитолеми для глюкози, процесів її окиснення і енергетичного використання клітиною; порушується синтез глікогену, в першу чергу в печінці, що в поєднанні з дефіцитом ліпокаїну призводить до жирової інфільтрації печінки, посилюється розпад глікогену, компенсаторне утворення глюкози із білків і жирів; гіперпродукція контрінсулярних гормонів, які мають жиромобілізуючу дію: соматокортикотропіну, катехоламінів, посилюється секреція основного гормонального антагоніста інсуліну — глюкагону, який спричиняє підвищення продукції глюкози, підвищується ліполіз; нагромаджуються у крові вільні жирні кислоти, тригліцериди, фосфоліпіди, холестерин; в крові і сечі з'являється значна кількість кетонових тіл; розвивається діабетичний кетоацидоз: виснажуються лужні резерви крові, порушується кислотна і лужна рівновага з розвитком ацидозу і зниженням pH крові до 7,0–7,1 (в нормі 7,35–7,45); розвивається гіперазотемія; підвищується осмотичний тиск у просвіті ниркових канальців, зменшується реабсорбція води; виникає натрійурез, каліємія; зменшується об'єм циркулюючої крові; організм зневоднюється; мозок страждає від гіпоксії.

Основні клінічні ознаки

Прекоматозний стан — швидка втомлюваність і загальна слабкість, посилення спраги, збільшення кількості виділення сечі, сильний головний біль, дзвін у вухах, поліфагія змінюється анорексією, відзначається нудота, блювота, пронос (або запор). Інколи спостерігається нервове збудження, безсоння, що переходять у в'ялість, апатію, сонливість. Розрізняють чотири стадії порушення свідомості:

— приголомшеність;

— сонливість (хворий легко засинає і легко прокидається);

— сопор (хворий знаходиться в стані глибокого сну і виходить із нього тільки під впливом сильних збудників);

— кома (повна втрата свідомості).

Коматозний стан: у легких випадках — рухове занепокоєння, в більш тяжких випадках — повна нерухомість. Обличчя бліде, інколи діабетичний рубеоз: червоно-розовий колір шкіри виличкових дуг, лоба, підборіддя. Шкіра суха, її тургор знижений, часте злущування, нерідко ксантоматоз, фурункули, розчіси, екзема та інші трофічні розлади. Дихання рідке, глибоке, шумне, фаза вдиху довша за фазу види-

ху (велике дихання Куссмауля). У видихуваному повітрі відчувається запах ацетону, зіниці вузькі, птоз, асиметрія очних щілин, рота, зіничні рефлекси в'ялі, рогівки — знижені, інші рефлекси знижені або відсутні. Очні яблука при натисканні м'які (через утрату тонусу очних м'язів і дегідратації); пульс частий, тони серця глухі, артеріальна гіпотензія; живіт надутий, м'який, але можлива клініка гострого живота; печінка збільшена, гладенька, м'яка; сечовиділення прискорене, при глибокій комі — мимовільне.

У сечі спостерігається висока відносна щільність, високий рівень глюкози, ацетону, білка, ферментних елементів, зернистих циліндрів. При біохімічному дослідженні: висока гіперглікемія, різке зниження резервної лужності, підвищений вміст кетонових тіл, залишкового азоту, ліпідемія і т. ін.

Заходи швидкої допомоги при гіперкетонемічній комі: внутрішньовенозне введення інсуліну (від 40 до 100 ОД) із подальшим дотриманням принципів лікування хворих на цукровий діабет.

Гіпоглікемічна кома — гостре ускладнення цукрового діабету, яке виникає при зниженні рівня цукру в крові нижче нормальної величини (до 2–3 ммоль/л).

Причинами розвитку гіпоглікемічної коми є різке зниження рівня глюкози в крові і запізнення адаптації клітинно-тканинного обміну до нового, низького для нього значення; екзогенний гіперінсулінізм, пов'язаний з передозуванням інсуліну (будь-яких його препаратів); зміна дієти; фізичне й емоційне навантаження та ін. Патогенез зумовлений перш за все порушенням живлення мозку. При недостатньому надходженні глюкози настає вуглеводне, а слід за цим і кисневе голодування мозку.

Ранні прояви гіпоглікемії: слабкість, дрижання, підвищена пітливість (холодний піт), серцебиття, відчуття голоду, збліднення або почервоніння обличчя, занепокоєння.

Характерні, хоча і нечасті ознаки гіпоглікемії: диплопія (двоїння в очах), заніміння губ, кінчика язика; інколи приєднуються мозкові явища: головний біль, блювота, розлад зору, сплутаність свідомості, збудження, марення, галюцинації.

При відсутності своєчасної допомоги з'являються тяжкі симптоми, пов'язані із оборотними і необоротними ураженнями ЦНС: розлад мови, ковтання, тоніко-клонічний синдром (еклампсія), тимчасові моно- і геміплегії, які можуть кінець-кінцем призвести до втрати свідомості, розвитку коми. Гіпоглікемічна кома розвивається дуже швидко, на відміну від гіперглікемічної, яка розвивається протягом декількох годин, інколи днів.

Найбільш типові ознаки, що відрізняють гіпоглікемічну кому від гіперкетонемічної:

— відсутність запаху ацетону з роту;

— не спостерігається дихання Куссмауля;

— збереження нормального тонусу очних яблук;

— розширення зіниць;

— аналіз сечі — без виявленої патології;

— швидкий розвиток коми.

При легких ранніх проявах для купірування гіпоглікемії достатньо з'їсти 100 г хліба, булочки, печива, меду, варення, яблуко, випити солодкого чаю. Якщо ефект відсутній або хворий знаходиться в непритомному стані, вводять внутрішньовенно, інколи неодноразово, від 20 до 100 мл 40 % розчину глюкози. Дегідратаційну терапію можна посилити додаванням 200 мл 20 % розчину манітолу для мобілізації глікогену печінки — 1мл 0,1 % розчину адреналіну. Необхідне введення лікарських засобів, що стимулюють обмінні процеси в мозку (глютамінова кислота, аміналон) і т. ін.

При цукровому діабеті порушений холестериновий обмін. Надлишок ацетооцтової кислоти йде на утворення холестерину — розвивається гіперхолестеринемія. Синтез білка при цукровому діабеті знижений, тому що випадає або різко ослаблюється стимулюючий вплив інсуліну на ферментні системи цього синтезу; знижується рівень енергетичного обміну, що забезпечує синтез білка в печінці; порушується проведення амінокислот через клітинні мембрани. При дефіциті інсуліну активуються головні ферменти глюконеогенезу і відбувається інтенсивне утворення глюкози з амінокислот і жиру — амінокислоти витрачаються на глюконеогенез.

Таким чином, при цукровому діабеті розпад білка переважає над його синтезом. Унаслідок цього пригнічуються пластичні процеси, погіршується загоювання ран, знижується продукція антитіл, знижується стійкість організму до інфекції. У дітей відбувається сповільнення росту і розвитку.

Відбуваються й якісні зміни синтезу білка. В крові з'являються змінені, незвичайні білки — парапротеїни. З ними пов'язують пошкодження стінки судин (ангіопатії), в тому числі й судин сітківки ока (ретинопатії).

Загальні принципи лікування цукрового діабету

1. Досягнення стійкої компенсації при застосуванні інсуліну парентерально (замісна терапія); перорально (сульфамідні антидіабетики, бігуаніди та ін.); періодичне призначення ліпотропних засобів (ліпамід, метіонін) і вітамінів.

2. Нормалізація маси тіла.
3. Режим дозованих фізичних навантажень.
4. Профілактика гострих і хронічних ускладнень.
5. Дієта.

Діабет і вагітність. Ні інсулін, ні глюкагон з організму матері не проходять через плаценту. Але плід інтенсивно споживає глюкозу з крові матері, з 12-го тижня починає функціювати інсулярний апарат, на який при діабеті у матері випадає велике навантаження внаслідок гіперглікемії. У плоду накопичуються жир і глікоген. Плід набуває ваги до 5 кг і більше, через те пологи бувають тяжкими як для матері, так і для дитини.

Через плаценту проходять кетонові тіла, їх споживає і використовує як енергетичний субстрат нервова система плоду. У здорової жінки кетонових тіл мало, і вони не справляють ушкоджуючої дії. У матері, хворої на діабет, концентрація кетонових тіл в крові може бути дуже висока. Надлишок кетонових тіл токсичний для плоду і може призвести до його внутрішньоутробної загибелі, формування у нього вад розвитку і каліцтв та зниження інтелекту дитини.

У жінки, хворої на цукровий діабет, у першу половину вагітності стан покращується, тому що плід забирає надлишок глюкози і кетонових тіл. У другій половині вагітності перебіг діабету різко ускладнюється під впливом діабетогенних гормонів плаценти. Після пологів перебіг цукрового діабету набуває властивого йому у даної хворої характеру.

Рівень глюкози у немовлят, особливо якщо їх маса при народженні менша за 2500 г, значно нижчий, ніж у здорових немовлят. Рівень глюкози нижче у молодшого з новонароджених близнюків.

Гіпоглікемія у новонароджених (неонатальна гіпоглікемія) розвивається протягом декількох діб або годин після народження. Гіпоглікемія зумовлена лабільністю механізмів регуляції вуглеводного обміну. У дитини в період голодування після народження зростає глікогеноліз, унаслідок чого запас глікогену в печінці зменшується. Якщо рівень глюкози в крові знижається до 1 ммоль/л і навіть нижче, ознаки гіпоклікемії стають особливо вираженими. У дитини з'являються тремор, ціаноз, збудження, інколи спазми. Неонатальна гіпоглікемія може призвести до тяжких віддалених наслідків: відставання в інтелектуальному розвитку, атрофії зорового нерва, зниження гостроти зору.

10.5. Патологія жирового обміну

Жири містяться у всіх тканинах людини, і є основними і обов'язковими компонентами їжі людини. Потреба в жирах залежить від віку, способу життя, клімату та інших факторів (у середньому потрібно споживати 80–100 г жирів на добу).

Біологічна повноцінність жирів зумовлена наявністю в ньому вітамінів, поліненасичених жирних кислот, фосфатидів та інших компонентів. Ідеального жирів у природі не існує.

До ліпідів належать тригліцериди, гліцерофосфати, холестерин та його ефіри, жовчні кислоти, жирні кислоти (ненасичені й насичені) та інші сполуки. Ліпіди входять до складу клітинних мембран, є головними джерелами енергії, розчинниками вітамінів A, D, E, F, беруть участь у синтезі стероїдних гормонів, у створенні захисних термоізоляційних і водовідштовхувальних покриттів, відіграють механічну роль (фіксація нирок). Ліпіди (простагландини) є регуляторами функцій різних органів у нормі і при патології, беруть участь у передачі нервових імпульсів, у створенні міжклітинних контактів. Ензимні комплекси, що входять до складу ліпідів, відіграють важливу роль у згортанні крові, перетравленні, імунологічних процесах. Нестача ліпідів в організмі призводить до порушення цих функцій. Частина ліпідів надходить в організм з їжею, інші ліпіди синтезуються в організмі. З рослинними жирами в організм вводяться деякі поліненасичені кислоти (лінолева, ліноленова та ін.), які належать до незамінних жирних кислот, тому що вони в організмі людини не синтезуються. Їх функція надзвичайно важлива. Тому Європейська асоціація експертів для ліквідації порушень жирового обміну рекомендує обмежувати тільки загальне споживання жирів, особливо тваринного походження, а не виключати повністю споживання жирних кислот, харчового холестерину. Рекомендується також збільшувати споживання продуктів, збагачених поліненасиченими жирними кислотами (рідкі рослинні олії, риба, птиця, морські продукти). При недостатньому надходженні в організм жирів різко зростає вірогідність онкологічних захворювань.

Патологічні зміни в обміні жирів можуть виникати на різних його етапах при порушенні:

— процесів перетравлення і всмоктування жирів;

— транспорту жиру і переходу його в тканини;

— окиснення жирів в тканинах;

— проміжного жирового обміну;

— обміну жиру в жировій тканині (надлишкове або недостатнє його утворення і відкладення).

Патологія жирового обміну проявляється різними видами гіперліпопротеїдемій і аліпопротеїдемій.

Гіперліпопротеїдемії. Розрізняють 5 типів гіперліпопротеїдемій:

I тип — індукована жирами ліпемія;

II тип — гіпер-α-ліпопротеїдемія (множинна горбиста ксантома). Характерні ранні прояви атеросклеротичних змін судин, особливо

коронарних, ксантоматозні зміни в ендокарді і серцевих клапанах, сухожильні ксантоми (тверді відкладення жиру), періорбітальні ксантелазми, ревматоїдні болі в суглобах. Відомі випадки смерті від інфаркту міокарда в дитячому віці. У цих хворих виявлений дефект ЛПНЩ-рецепторів на фібробластах шкіри, що зумовлює зниження розщеплення ЛПНЩ та зростання синтезу холестерину.

III тип — дис-β-ліпопротеїдемія («флотуюча» гіперліпемія). Для хворих характерна гіпертрофія ліпоцитів, атеросклероз коронарних артерій, стенокардія, інфаркт міокарда, обтураційні захворювання периферійних артерій, жовтувато-коричневі відкладення ліпідів у шкірі ліній долонь у місцях тиснення обручок, ксантоми. Ці прояви спостерігаються вже у ранньому дитячому віці. Розвиваються ожиріння, цукровий діабет, жирова дистрофія печінки.

IV тип — гіперпре-γ-ліпопротеїдемія (сімейна есенціальна гіперліпемія), при якій передбачається наявність генетичного дефекту. У хворих виявляють ожиріння печінки, цукровий діабет, коронаросклероз і органні ангіопатії, загальне ожиріння, розвиваються явища переміжної кульгавості. Клінічні прояви атеросклерозу спостерігаються частіше у дорослих і людей похилого віку.

V тип — гіперхіломікронемія (комбінована ліпемія, викликана порушеннями обміну як жирів, так і вуглеводів). У хворих відзначаються симптоми, схожі з IV типом. Крім цього, можливі панкреатит, нейропатія з болючими парестезіями рук і ніг, судинні ускладнення. Передбачувана причина — вторинне гальмування розщеплення хіломікронів.

Лікування сімейних гіперліпопротеїдемій включає в себе обмеження прийняття з їжею нейтральних жирів і вуглеводів, у той же час уведення в дієту жирних кислот із коротким ланцюгом.

α-ліпопротеїдемії. α-ліпопротеїдемія — хвороба Тенжі. Тип успадкування — аутосомно-рецесивний. В основі дефекту лежить порушення синтезу білкового компонента. У гомозиготних представників спостерігаються такі ознаки: відсутній нормальний α-ліпопротеїд, знаходиться тільки змінений α-ліпопротеїд «Тенжі—ЛП». Патогенетичний механізм грунтується на недостатній евакуації ефірів холестерину.

Симптоми: збільшення мигдалин, гепатоспленомегалія, збільшення лімфатичних вузлів (нагромадження ефірів холестерину), діарея, ретиніт, помутніння рогівки.

Пацієнти почувають себе відносно добре, тому що у α-ліпопротеїду короткий період напіврозпаду.

α-β-ліпопротеїдемія — хвороба Бассена — Корнцвейга. Тип успадкування — аутосомно-рецесивний.

Етіологія: нездатність печінки до синтезу активного апротеїну або можливість синтезу тільки неактивного апротеїну В.

Хвороба Бассена — Корнцвейга може розвиватися й у рамках аутоімунних процесів при захворюваннях печінки і шлунково-кишкового тракту (порушується утворення ЛП), при захворюваннях щитовидної залози (збільшується розщеплення ЛП).

Симптоми: стеаторея, прогресуюча дистрофія. В стінках кишечника виявляється застій жиру. В багатьох системах організму порушується структура клітинних мембран. На поверхні еритроцитів спостерігаються щитовидні вибухання (акантоцити), розвивається анемія з ретикулоцитозом і гіперплазією кісткового мозку. Ураження мієлінових оболонок призводить до розладів периферичних нервів і ЦНС (пірамідний тракт і мозочок). Перший симптом на другому році життя — згасання сухожильних рефлексів. Ходьба атактична, характерні ністагм, порушення вібраційного відчуття. У хворих відзначається розумова відсталість, міопатія. Розвивається пігментна ретинопатія, яка викликає скотому і сліпоту.

Роль порушень ліпідного обміну в патогенезі атеросклерозу. Атеросклеротичні зміни судин характерні практично для всіх людей, старших за 40 років, різниця виявляється тільки у ступені змін. Розвиток атеросклерозу тісно пов'язаний із процесами транспорту холестерину в артеріальну стінку, видалення холестерину з артеріальної стінки. Порушення цього процесу відбувається при відсутності на поверхні клітин специфічних рецепторів, збільшенні спорідненості ліпопротеїдів із мембраною, прямій ушкоджуючій дію надлишку холестерину на ендотелій і гладком'язові клітини судин. Надлишок ліпопротеїдів прискорює розвиток атеросклерозу.

Спадкові форми прискореного атеросклерозу зумовлені дефектом генів аліпопротеїдів та їх рецепторів, ферментів ліпопротеїдного і холестеринового метаболізму, в печінці змінюється швидкість виробления і катаболізму циркулюючих у крові ліпопротеїдів. У різних сім'ях відзначені різні молекулярні дефекти, які призводять до дисбалансу холестерину або в клітинах, або в циркулюючих у крові ЛП.

Атерогенні властивості мають холестерин, тригліцериди, насичені жирні кислоти. Підвищення концентрації атерогенних ліпопротеїдів у крові може викликатися зниженням швидкості їх виведення із крові в печінку; підвищенням швидкості їх синтезу; порушенням метаболізму в плазмі, враховуючи утворення аномальних модифікованих ліпопротеїдів. Антиатерогенні властивості мають фосфоліпіди і поліненасичені жирні кислоти. Вони обмежують усмоктування харчового хо-

лестерину в тонкому кишечнику, стимулюють синтез у печінці жовчних кислот, гальмують синтез і секрецію різних ліпопротеїдів.

Жирова інфільтрація і жирова дистрофія

Якщо жир, який поступає в клітини не розщеплюється, не окиснюється, не виводиться із неї, це свідчить про жирову інфільтрацію. Якщо вона не поєднується з порушенням протиплазматичної структури та її білкового компонента, то говорять про жирову дистрофію (рис. ІІІ). Загальною причиною жирової інфільтрації та жирової дистрофії вважають пригнічення активності окиснювальних і гідролітичних ферментів жирового обміну (при отруєнні миш'яком, хлороформом, при авітамінозах і т. д.).

Жирова інфільтрація розвивається при аліментарній і транспортній гіперліпемії і при порушенні утворення фосфоліпідів, що є наслідком недостатнього надходження з їжею холіну, метіоніну та інших ліпотропних факторів, недостатньою секрецією підшлунковою залозою ліпокаїну, який активує утворення фосфоліпідів у печінці і окиснення в ній жирних кислот.

Порушення обміну жирів у жировій тканині проявляється ожирінням.

***Ожиріння** — це схильність організму до надмірного збільшення маси тіла під впливом певних умов.*

Маса тіла при цьому збільшується внаслідок ненормальної акумуляції жиру в депо.

За етіологією ожиріння поділяють на три види: аліментарне, гормональне, церебральне. Істотна роль спадковості в патогенезі ожиріння. Ожиріння розвивається внаслідок трьох основних патогенних факторів:

— підвищеного надходження в їжу вуглеводів і жирів при невідповідному енергетичному використанні жиру;

— недостатнього використання (мобілізації) жиру із депо як джерела енергії;

— надлишкового утворення жиру з вуглеводів.

Наслідки ожиріння: порушення толерантності до глюкози, гіперглікемія, гіперінсулінемія; збільшення екскреції глюкокортикоїдів із сечею (на відміну від хворих з синдромом Іценко — Кушинга співвідношення екскреції глюкокортикоїдів і креатиніну залишається у хворих на ожиріння нормальним) після фізичного навантаження, під час сну; після введення аргініну спостерігаються менші коливання концентрації соматотропного гормону в плазмі; зниження чутливості до інсуліну збільшених аліпоцитів і мускулатури; збільшення вмісту ненасичених жирних кислот у крові — підвищене споживання

їх мускулатурою; гіпертрофовані ліпоцити сильніше реагують на норадреналін та інші ліпотичні речовини.

У хворих на ожиріння часто розвиваються серцево-судинні захворювання, гіпертензія, жовчнокам'яна хвороба (жовч при ожирінні виявляється літогенною, тобто містить мало детергентів, що розчиняють ефіри холестерину). Огрядні люди погано переносять наркоз і оперативні втручання. Як післяопераційне ускладнення часто виникає тромбоемболія. При ожирінні збільшена вірогідність цирозу печінки. Жінки, які страждають на ожиріння, частіше хворіють на рак ендометрію, тому що їх жирова тканина має більшу здатність метаболізувати андростендіон в естрон. При ожирінні спостерігається задишка, оскільки масивні підшкірно-жирові відкладення обмежують рух грудної клітки, накопичення жиру в черевній порожнині заважає опусканню діафрагми. Збільшена потреба в кисні, але утруднений газообмін, відносна легенева недостатність посилюється, розвивається часте поверхневе дихання.

10.6. Патофізіологія білкового обміну

Забезпечення організму білками із декількох джерел визначає поліетіологічність порушень білкового обміну, які можуть носити первинний або вторинний характер. Однією з найбільш частих причин загальних порушень білкового обміну є кількісна або якісна білкова недостатність первинного (екзогенного) походження. Дефекти, пов'язані з цим, зумовлені обмеженим надходженням екзогенних білків при повному або частковому голодуванні, низькій біологічній цінності харчових білків, дефіцитом незамінних амінокислот (валін, ізолейцин, лейцин, лізин, метіонін, тиронін, триптофан, фенілаланін, гістидин, аргінін).

Порушення білкового обміну при деяких захворюваннях можуть розвиватися внаслідок розладу перетравлення і всмоктування білкових продуктів (гастроентерити, виразковий коліт), підвищеного розпаду білка в тканинах (стрес, інфекційні хвороби), посиленої втрати ендогенних білків (крововтрати, нефроз, травми), порушення синтезу білків (гепатити).

Наслідком указаних порушень часто є вторинна (або ендогенна) білкова недостатність із характерним негативним азотистим балансом.

Взагалі, азотистий баланс характеризується урівноваженістю анаболічних та катаболічних процесів в організмі.

***Позитивний азотистий баланс** — стан, при якому азоту виводиться з організму менше, ніж надходить, тобто анаболічні процеси переважають над катаболічними.*

***Негативний азотистий баланс** — стан, при якому витрачається велика кількість білків і катаболічні процеси переважають над анаболічними.*

При тривалій білковій недостатності різко порушується біосинтез білків у різних органах, що призводить до патологічних змін усіх видів обміну речовин. Особливо тяжко позначається білкова недостатність на дітях. Білкова недостатність може розвинутися і при достатньому надходженні білків з їжею, але при порушенні білкового обміну. Вона може бути зумовлена порушенням розщеплення і всмоктування білків у ШКТ, сповільненням доступу амінокислот в органи і тканини, порушенням біосинтезу білка, порушенням проміжного обміну амінокислот, порушенням швидкості обміну білка, патологією утворення кінцевих продуктів білкового обміну.

Порушення розщеплення і всмоктування білків. У травному тракті білки розщеплюються під впливом протеолітичних ферментів. При цьому, з одного боку, білкові речовини та інші азотисті сполуки, що входять до складу їжі, втрачають свої специфічні особливості, з другого боку, з білків утворюються амінокислоти, із нуклеїнових кислот — нуклеотиди і т. д. Утворені при перетравленні їжі або присутні в ній азотовмістні речовини з невеликою молекулярною масою піддаються всмоктуванню.

Розрізняють первинні (при різних формах патології шлунка і кишечника; хронічних гастритах, виразковій хворобі, раку) і другорядні або функціональні розлади секреторної і всмоктувальної функції епітелію внаслідок набрякання слизової оболонки шлунка і кишечника, порушення перетравлення білків і всмоктування амінокислот в шлунково-кишковому тракті.

Основні причини недостатнього розщеплення білків — кількісне зменшення секреції соляної кислоти і ферменту, зниження активності протеолітичних ферментів (пепсину, трипсину, хемотрипсину) і пов'язані з цим недостатнє утворення амінокислот, зменшення часу їх усмоктування (прискорення перистальтики).

Так, при ослабленні секреції соляної кислоти знижується кислотність шлункового соку, що призводить до зменшення набухання харчових білків у шлунку і ослаблення перетворення пепсиногену в його активну форму — пепсин. За цих умов частина білкових структур переходить із шлунка в дванадцятипалу кишку в незмінному стані, а це ускладнює дію трипсину, хемотрипсину та інших протеолітичних ферментів кишечника. Дефіцит ферментів, які розщеплюють білки рослинного походження, призводить до непереносності білків рису, пшениці та інших злаків і розвитку **целіакії**.

Недостатнє утворення вільних амінокислот із харчових білків може мати місце при обмеженні доступу в кишечник соку підшлункової залози (панкреатит, здавлювання, закупорка протоку). Недостатність функції підшлункової залози спричиняє дефіцит трипсину, хемотрипсину, карбоангідраз А, В та інших протеаз, впливають на довгі поліпептидні ланцюги або розщіплюють короткі олігопептиди, що знижує інтенсивність порожнинного або пристіного травлення.

Недостатня дія травних ферментів на білки може виникнути внаслідок прискореного проходження харчових мас по кишечнику при посиленні його перистальтики (ентероколіту) або зменшення площі всмоктування (оперативне видалення значних частин тонкого кишечника). Це призводить до різкого скорочення часу контакту вмісту хімусу з апікальною поверхнею ентероцитів, незавершеності процесів ензиматичного розпаду і процесів активного і пасивного всмоктування. Причинами порушення усмоктування амінокислот є порушення стінки тонкого кишечника (набрякання слизової оболонки, запалення) або нерівномірне за часом всмоктування окремих амінокислот, що зумовлює порушення (дисбаланс) співвідношення амінокислот у крові і порушення синтезу білка в цілому, тому що незамінні амінокислоти повинні потрапляти в організм у певних кількостях і співвідношеннях. Найчастіше має місце нестача метіоніну, триптофану, лізину і деяких інших амінокислот.

Крім загальних проявів порушення амінокислотного обміну, можуть спостерігатися специфічні порушення, пов'язані з відсутністю конкретної амінокислоти.

Так, нестача лізину (особливо в організмі, що розвивається) затримує зріст і загальний розвиток, знижує вміст в крові гемоглобіну й еритроцитів. При нестачі в організмі триптофану виникає гіпохромна анемія. Дефіцит аргініну призводить до порушення сперматогенезу, а гістидину — до розвитку екземи, відставання в рості, пригнічення синтезу гемоглобіну.

Крім того, недостатнє перетравлення білка у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту супроводжується збільшенням переходу продуктів його неповного розщеплення в товстий кишечник та посиленням процесу бактеріального розщеплення амінокислот. Це викликає збільшення утворення отруйних ароматичних сполук (індол, скатол, фенол, крезол) та розвиток загальної інтоксикації організму цими продуктами гниття.

Уповільнення надходження амінокислот в органи і тканини. Амінокислоти, що всмоктались, з кишечника надходять безпосередньо в кров і частково в лімфатичну систему, являючи собою той «метабо-

лічний фонд» різноманітних азотистих речовин, що потім беруть участь у всіх видах обміну. У нормі амінокислоти, що всмоктались в кров із кишечника, циркулюють у крові 5–10 хв і дуже швидко поглинаються печінкою і частково іншими органами (нирками, серцем, м'язами). Усяке збільшення часу цієї циркуляції вказує на порушення здатності тканин і органів (у першу чергу, печінки) поглинати амінокислоти.

Збільшення вмісту амінокислот у крові виявляється збільшенням їхнього виведення із сечею і формуванням особливої форми порушень обміну — *аміноацидурією*.

Аміноацидурія може бути загальною, пов'язаною з підвищенням концентрації в крові декількох амінокислот, або виборчою при збільшенні вмісту в крові будь-якої однієї амінокислоти.

Порушення синтезу білків. Синтез білкових структур в організмі є центральною ланкою метаболізму білка. Навіть невеликі порушення специфічності біосинтезу білка можуть викликати глибокі патологічні зміни в організмі.

Серед причин, що викликають порушення синтезу білка, важливе місце займають різні види аліментарної недостатності (повне, неповне голодування, відсутність у їжі незамінних амінокислот, порушення кількісних співвідношень між незамінними амінокислотами, що надходять в організм). Якщо, наприклад, у тканинному білку триптофан, лізин, валін, містяться в рівних співвідношеннях (1:1:1), а з харчовим білком ці амінокислоти надходять у співвідношенні 1:1:0,5, то синтез тканинного білка буде забезпечуватися при цьому рівно наполовину. Відсутність у клітках хоча б однієї незамінної амінокислоти (з 20-ти) припиняє синтез білка в цілому.

Виділяють *якісні і кількісні* порушення біосинтезу білків. Про те, яке значення можуть мати якісні зміни біосинтезу білків у патогенезі різних захворювань, можна судити на прикладі деяких видів анемій із появою патологічних гемоглобінів. Заміна тільки одного амінокислотного залишку (глутаміну) у молекулі гемоглобіну на валін призводить до важкого захворювання — **серпоподібноклітинної анемії.**

Особливий інтерес становлять кількісні зміни в біосинтезі білків органів і крові, що приводять до зрушення співвідношень окремих фракцій білків органів і крові, які приводять до зрушення співвідношень окремих фракцій білків у сироватці крові — **диспротеїнемії.**

Виділяють дві форми диспротеїнемій: гіперпротеїнемія (збільшення вмісту всіх чи окремих видів білків) і гіпопротеїнемія (зменшення вмісту всіх чи окремих білків).

До незвичайних білків крові належать *кріоглобуліни*, які здатні випадати в осад при температурі нижче 370 °С, що веде до тромбоутво-

рення. Їхня поява супроводжує нефроз, цироз печінки й інші захворювання.

Патологія проміжного білкового обміну виявляється порушенням обміну амінокислот. Основні шляхи проміжного обміну білка складають реакції переамінування, дезамінування, амінування, декарбоксилування, переметилурування, пересульфірування.

Центральне місце в проміжному обміні білків займає реакція переамінування як основне джерело утворення нових амінокислот. Порушення переамінування може виникнути у разі недостатності в організмі вітаміну B_6, пригнічення активності трансаміназ та ін.

Процеси переамінування амінокислот тісно зв'язані з процесами окисного дезамінування, у ході якого здійснюється ферментативне відщіплення аміаку від амінокислот. Дезамінування визначає як утворення кінцевих продуктів білкового обміну, так і вступ амінокислот в енергетичний обмін. Ослаблення дезамінування може виникнути внаслідок порушення окисних процесів у тканинах (гіпоксія, гіповітамінози С, РР, B_2).

У результаті порушення окисного дезамінування амінокислот буде ослаблення сечовиноутворення, збільшення концентрації амінокислот і збільшення виведення їх із сечею — **аміноацидурія.**

Проміжний обмін ряду амінокислот відбувається не тільки у формі переамінування й окисного дезамінування, але й шляхом їх декарбоксилування (втрата CO_2 з карбоксильної групи) з утворенням відповідних амінів, що одержали назву «біогенні аміни».

Так, при декарбоксилуванні гістидину утворюється гістамін, тирозину — тирамін, 5-гідрокситриптофану — серотонін і т. д. Ці аміни біологічно активні і виявляють виражену фармакологічну дію на судини. Якщо в нормі вони утворюються в малих кількостях і досить швидко руйнуються, то при порушенні декарбоксилування створюються умови для нагромадження в тканинах відповідних амінів і прояву їх токсичної дії.

Зміна швидкості розпаду білка. Білки організму постійно знаходяться в динамічному стані, у процесі безупинного розпаду і біосинтезу. Порушення умов, необхідних для існування цієї рухливої рівноваги, також може призвести до розвитку загальної білкової недостатності.

Патологія кінцевого етапу білкового обміну. Основними кінцевими продуктами білкового обміну є аміак і сечовина. Патологія кінцевого етапу білкового обміну може виявлятися порушенням утворення кінцевих продуктів або порушенням їхнього виведення.

Зв'язування аміаку в тканинах організму має велике фізіологічне значення, тому що аміак чинить токсичний вплив, насамперед віднос-

но центральної нервової системи, викликаючи її різке порушення. Зв'язування і знешкодження дезамінування аміаку здійснюється за допомогою двох механізмів:

— у печінці — шляхом утворення сечовини;

— в інших тканинах — шляхом приєднання аміаку до глутамінової кислоти (за допомогою амінування) з утворенням глутаміну.

Основним механізмом зв'язування аміаку є процес утворення сечовини в цирулін-аргінінорнітиновому циклі.

Порушення утворення сечовини можуть наступити при зниженні активності ферментних систем, що беруть участь у цьому процесі (гепатити, цироз печінки), і загальної білкової недостатності. При порушенні сечовиноутворення в крові і тканинах накопичується аміак і збільшується концентрація вільних амінокислот, що супроводжується розвитком гіперазотемії.

Іншим кінцевим продуктом білкового обміну, що утворюється при окиснюванні креатину (азотиста речовина м'язів), є креатинін. При цьому нормальний добовий зміст креатиніну в сечі складає близько 1–2 г.

***Креатинурія** — підвищення рівня креатиніну в сечі.*

У нормі вона спостерігається у вагітних жінок і в дітей у період інтенсивного зростання. При голодуванні, авітамінозі Е, пропасних інфекційних захворюваннях, тиреотоксикозі і деяких інших захворюваннях, при яких мають місце порушення обміну в м'язах, креатинурія свідчить про порушення креатинового обміну.

Порушення видільної функції нирок (нефрити) обумовлює затримку сечовини й інших азотистих продуктів у крові; накопичується залишковий азот і, як наслідок, розвивається **гіперазотемія.** Крайнім ступенем порушення екскреції азотистих метаболітів є **уремія.**

При одночасному ураженні печінки і нирок виникає порушення утворення і виділення кінцевих продуктів білкового обміну. Клінічно це може виявлятися у вигляді **подагри.**

Сечова кислота — це кінцевий продукт обміну пуринових основ, що входять у структуру нуклеїнових кислот, якими особливо багаті ядра клітин. При подагрі солі сечової кислоти затримуються в організмі і відкладаються в тканинах, в основному в сухожиллях, суглобних капсулах, хрящах, викликаючи реактивне запалення.

Причини подагри: надлишкове надходження в організм пуринів (їжа, багата м'ясом, вино і пиво) чи молібдену (спостерігається в районах із підвищеним змістом його в ґрунті). Молібден уходить до складу ксантиноксидази, що переводить ксантин у гіпоксантин, що потім перетворюється в сечову кислоту.

Має значення конституціональний нахил у вигляді гіперурикемії, наслідуваний за домінантним типом, стать і вік (частіше розвивається в літньому віці, переважно у чоловіків).

Процес розвитку подагри містить кілька ланок:

1. Нагромадження сечокислих сполук в організмі (зв'язано з недостатнім виділенням із нирок і посиленим утворенням їх із гліцину).

2. Відкладення солей сечової кислоти в тканинах (у місцях зі слабким кровопостачанням; pH тканини — кисла, а в кислому середовищі натрієва сіль сечової кислоти легше випадає в осад).

3. Гостре подагричне запалення (виникає в суглобах, у яких спостерігається відкладення уратів і супроводжується нездужанням, гарячкою, погіршенням стану). Суглоб різко болісний, набряклий, гіперемійований. Захворювання закінчується утворенням подагричних вузлів у дрібних суглобах або деформацією великих суглобів.

4. Алергійний компонент у розвитку приступу (кропивниця, еозинофілія та ін.). Сам характер перебігу хвороби — періодичність приступів, провокація їхніми факторами зовнішнього середовища (наприклад, зміною атмосферного тиску), раптовість розвитку і гострий характер запальних явищ — указує на можливість участі в патогенезі даного захворювання алергійного компонента. При лікуванні подагри доцільно застосовувати ліки з різним механізмом дії: препарати, що зменшують відкладення солей сечової кислоти в тканинах (лужне питво, уродан), лікарські засоби, які інгібують утворення сечової кислоти (пригнічуючі фермент ксантиноксидазу, що бере участь у синтезі сечової кислоти) — алопурінол й інші препарати, що сприяють урикурії (атофан та ін.) і десенсибілізуючі засоби (димедрол, тавегіл та ін.).

Поряд із загальними порушеннями білкового обміну при білковій недостатності можуть виникати і специфічні порушення в обміні окремих амінокислот. У педіатричній практиці особливе місце належить **спадковим аміноацидопатіям.** У наш час нараховується близько 60 різних нозологічних форм.

За типом спадковості майже усі вони належать до аутосомнорецесивних. Патогенез обумовлений недостатністю того чи іншого ферменту, що здійснює катаболізм і анаболізм амінокислот. Загальною біохімічною ознакою аміноацидопатій служить ацидоз тканин і аміноацидурія. Найбільш частими спадковими дефектами обміну є чотири ензимопатії, що зв'язані один з одним загальним шляхом метаболізму амінокислот: фенілкетонурія, тирозинемія, альбінізм, алькаптонурія.

Фенілкетонурія характеризується розумовим недорозвиненням дитини, що виникає протягом перших 2–3 років життя. В основі патогенезу хвороби лежить недостатність ферменту фенілаланін-4-

гідроксилази, що каталізує перетворення харчового фенілаланіну в амінокислоту тірозин. Блокада перетворення фенілаланіну в тирозин приводить до гіперфенілаланінемії. Продукти метаболізму фенілаланіну, зокрема кетокислота фенілпіруват, чинять токсичний вплив на нервову систему. Фенілпіруват з'являється в сечі і дає зелене забарвлення з трихлорним залізом, що служить ранньою діагностикою фенілкетонурії у немовлят.

Альбінізм. Основні прояви захворювання — відсутність меланіну в клітинах шкіри, волосся, райдужній оболонці очей і підвищена чутливість до ультрафіолетового опромінення. Клінічну картину альбінізму створює мутаційна блокада активності ферменту тирозинази, яка каталізує синтез меланіну і тирозину.

Порушення білкового складу крові виявляється або в його зниженні (гіпопротеїнемія), або в підвищенні (гіперпротеїнемія).

Гіпопротеїнемія проявляється найчастіше внаслідок зниження кількості альбумінів і зустрічається при різних видах голодування, захворюваннях печінки, крововтраті, спадкових порушеннях синтезу білка і втраті білка при порушенні його реабсорбції в нирках.

Гіперпротеїнемія виникає при згущенні крові за рахунок підвищення кількості глобулінів, в основному α-глобулінів (абсолютна).

Для нормалізації білкового обміну застосовуються в залежності від показань засоби, які стимулюють синтез білків (вітаміни, анаболічні засоби), або які інгібують синтез білків (цитостатики, антиметаболіти та ін.).

Базисні поняття (визначення)

Анаболізм — ферментативний синтез клітинних компонентів, що відбувається зі споживанням енергії.

Асиміляція — засвоєння живильних речовин.

Дисиміляція — розщеплення живильних речовин.

Катаболізм — сукупність хімічних реакцій розпаду складних органічних речовин в організмі.

Метаболізм — обмін речовин в організмі.

Глава 11
ІНФЕКЦІЙНИЙ ПРОЦЕС

11.1. Інфекційний процес

Інфекційний процес *— це патологічні, захисно-пристосувальні та компенсаторні реакції, що розвиваються динамічно і виникають у результаті інфекції.*

Під інфекцією слід розуміти складний комплекс взаємодії двох самостійних біосистем — макроорганізму та мікроорганізму — в певних умовах зовнішнього, а для людини і соціального, середовища.

Інфекційний процес може проявлятися на всіх рівнях організації біологічної системи (організм людини) — субмолекулярному, субклітиннному, клітинному, тканинному, а також органів і організму в цілому — і становить суть інфекційної хвороби.

Власне інфекційна хвороба — це частковий прояв інфекційного процесу, найвищий ступінь його розвитку, тобто взаємодія збудника і мікроорганізму не обов'язково і не завжди викликає захворювання. Інфікування ще не означає, що хвороба розвивається. Крім того, інфекційне захворювання є лише однією із форм інфекційного процесу.

Слід відзначити ті загальні для всіх інфекційних захворювань ознаки, які відрізняють їх від інших захворювань. Насамперед, це наявність збудника, заразність, реакція організму на збудник, циклічність перебігу, формування постінфекційного імунітету. Форми взаємодії інфекційного агента з організмом людини можуть бути різними і залежать від умов інфікування, біологічних властивостей макроорганізму (наявність чи відсутність імунітету, сили неспецифічної резистентності).

Розрізняють декілька форм взаємодії:

1. Здорове носіння збудника (паразито-, бактеріо-, вірусоносіння) являє собою перебування (звичайно короткочасне) збудника в органах і тканинах організму живителя, які межують із зовнішнім середовищем (наприклад, шлунково-кишковий тракт), яке не супроводжується розвитком морфологічної, біохімічної, імунологічної

(і, звичайно, клінічної) реакції макроорганізму. Відсутність активної взаємодії між макро- і мікроорганізмами при носінні дозволяє умовно вважати цей стан однією із форм інфекційного процесу. Носіння патогенних збудників можливе і спостерігається в організмі, який має власний специфічний імунітет.

Носіння умовно-патогенних мікробів часто зустрічається за умови невеликої інфекційної дози, достатньої неспецифічної резистентності макроорганізму і можливе навіть при відсутності специфічного імунітету.

2. Субклінічна форма інфекції характеризується наявністю морфологічних, біохімічних і імунологічних ознак інфекційного процесу при відсутності його клінічних проявів.

3. Форма, яка проявляється клінічно, може бути стертою (малосимптомною) і розвинутою (клінічно вираженою).

Розрізняють *легку, середньотяжку, тяжку і миттєву форми інфекцій.*

Збудниками інфекційних хвороб є бактерії, спірохети, віруси, рикетсії, мікоплазми, грибки. Хвороби, які викликаються найпростішими, гельмінтами, належать до так званих інвазійних, або паразитарних. Збудник визначає виникнення інфекційного процесу, його специфічність, а також виявляє вплив на його перебіг і кінець. Здатність мікроорганізму проникати в організм людини, розмножуватися в ньому і викликати патологічні зміни органів і тканин залежить від багатьох факторів: патогенності мікроба, його вірулентності, інвазивності, органотропності і т. п.

Патогенність, або хвороботворність, є видовою ознакою і являє собою закріплену генетично потенціальну здатність мікроба даного виду викликати хворобу. Наявність цієї ознаки дозволяє поділяти мікроорганізми на патогенні, умовнопатогенні і непатогенні (сапрофіти).

Вірулентність — це ступінь, або міра, патогенності. Ця властивість є індивідуальною ознакою кожного штаму патогенного мікроба і може суттєво змінюватися в різних штамах одного виду і навіть у одного і того ж штаму, наприклад, у ході інфекційного процесу і в умовах антибактеріальної терапії.

Вірулентність мікроорганізмів тісно пов'язана з **інвазивністю** (агресивністю), тобто здатністю до проникнення в тканини та органи і розповсюдження в них.

Токсигенність мікробів зумовлена здатністю накопичувати і виділяти токсини (отруйні продукти). Розрізняють два види токсинів: екзой ендотоксини.

Екзотоксини являють собою білкові речовини і виділяються в зовнішнє середовище організмом. Вони мають ферментативні властивості, відрізняються високою специфічністю дії, вибірково уражають окремі органи і тканини (дифтерія, ботулізм, газова гангрена та ін.).

Ендотоксини тісно пов'язані з мікробною клітиною і виділяються тільки при її руйнуванні; містяться переважно в грамнегативних мікробах і за хімічною природою належать до глюцидоліпідно-протеїнових комплексів або до полісахаридних сполук.

Збудники інфекційних хвороб мають механізми, які забезпечують подолання звичайних бар'єрів макроорганізму та існування в ньому. До них належать рухомість, агресивність, капсулярні фактори вироблення різних ферментів: гіалуронідази, нейрамінідази, дезоксирибонуклеази, муценази, фібринолізу, колагенази та ін. Не меншу роль відіграють і властивості ураженого організму, стан його захисних механізмів, у тому числі й бар'єрні функції, імунологічний статус, поглинаюча функція ретиклоендотеліальної системи, трофіка тканин, які підлягають ураженню, адаптаційні та компенсаторні функції.

У процесі еволюції патогенні мікроби виробили здатність проникати в організм господаря через певні тканини. Місце їх проникнення отримало назву вхідних воріт інфекції. Вхідними воротами для одних організмів є шкірні покриви (малярія, сипний тиф, шкіряний лейшманіоз), для інших — слизові оболонки дихальних шляхів (грип, кір, скарлатина), органів травлення (дизентерія, брюшний тиф) або статевих органів (гонорея, сифіліс).

Деякі мікроби можуть проникати в організм різними шляхами (збудники вірусного гепатиту, чуми). Нерідко від місця вхідних воріт залежить клінічна картина інфекційного захворювання. Так, якщо збудник чуми проникає через шкіру, розвивається бубонна або шкірно-бубонна форма чуми, якщо через дихальні шляхи — легенева.

Із вхідних воріт збудник поширюється в організмі різними шляхами. Іноді він потрапляє в лімфатичні судини і течією лімфи розноситься в різні органи і тканини (лімфогенний шлях розповсюдження). В інших випадках збудник проникає в органи і тканини по кров'яному руслу — гематогенний шлях поширення). Проникнення і циркуляція мікроорганізмів в крові називається бактеріємією (брюшний тиф), вірусемією (грип), паразитемією (малярія) і т. п.

Мікроорганізми при проникненні можуть залишатися в місці вхідних воріт, і тоді на організм діють переважно продуковані ним токсини. В цих випадках виникає токсинемія, що спостерігається, наприклад, при дифтерії, правці, газовій гангрені й багатьох інших інфекціях. Місця і шляхи проникнення та розповсюдження збудників, особ-

ливості їх дії на тканини, органи і макроорганізми в цілому, його реакції у відповідь становлять основу патогенезу інфекційного процесу та захворювання.

Важливою характеристикою збудника інфекції є його тропізм (тропність) до певних систем, тканин і навіть клітин. Наприклад, збудник грипу має тропізм головним чином до епітелію дихальних шляхів, епідемічного паротиту — до залозистої тканини, сказу — до нервових клітин, віспи — до клітин ектодермального походження (шкіри та слизових оболонок), дизентерії — до ентероцитів і т. п. Властивості мікроорганізмів, що впливають на перебіг інфекційного процесу, не можна розглядати окремо від властивостей макроорганізму. Доказом цього є, наприклад, властивість збудника викликати в макроорганізмі специфічні імунологічні реакції у відповідь.

Якщо при взаємодії макроорганізму зі збудником формується повноцінний імунітет, інфекційне захворювання перебігає циклічно і включає такі періоди розвитку.

Інкубаційний (прихований, латентний) період — проміжок часу між проникненням збудника і появою перших клінічних симптомів захворювання. У цьому періоді відбуваються розмноження і вибіркове (відповідно тропізму) накопичення збудника в певних органах і тканинах, накопичення токсинів. З боку макроорганізму в інкубаційному періоді відбувається мобілізація захисних сил організму, його фізіологічних, гуморальних і клітинних засобів захисту, посилюються окисні процеси, глікогеноліз.

Зміни відбуваються й у функціональному стані ЦНС, вегетативної нервової системи, в системі гіпоталамус — гіпофіз — кора надниркової залози. При кожному інфекційному захворюванні інкубаційний період має певну тривалість, яка піддається коливанням (від декількох годин до декількох тижнів і навіть місяців), для більшості інфекційних захворювань інкубаційний період становить 1–3 тижні.

Продромальний період (період провісників) охоплює найбільш ранні прояви захворювання; звичайно (але не завжди) не має характерних ознак інфекційного захворювання, що розвивається (у зв'язку з відомою стереотипністю реакції макроорганізму на дію різних пошкоджуючих факторів). Його симптоми (нездужання, головний біль, розбитість, розлад сну, зниження апетиту, інколи незначне підвищення температури тіла) властиві багатьом інфекційним захворюванням, у зв'язку з чим установити діагноз у цьому періоді дуже складно.

На місці вхідних воріт нерідко виникає запальний процес — первинне вогнище чи первинний ефект. В організмі можна спостерігати бактеріємію, посилення інтоксикації, а також патофізіологічні

і патохімічні зміни. При більшості інфекційних захворювань продромальний період триває один-три дні.

Період розпалу (період основного прояву найбільш характерних і виражених при даному захворюванні клінічних, а також морфологічних і біохімічних симптомів) має різну тривалість — від кількох днів (кір, грип) до декількох тижнів (черевний тиф, вірусний гепатит, бруцельоз) і змінюється періодом згасання клінічних проявів і переходом до наступного періоду.

Період одужання (реконвалесценції) — проміжок часу між зникненням характерних клінічних проявів захворювання і повним одужанням. У цей період — період максимального специфічного імунітету — відбувається звільнення організму від збудника і ліквідація структурно-функціональних порушень, що виникають під час інфекційного процесу. Тривалість періоду реконвалесценції широко змінюється і залежить від форм хвороби, тяжкості перебігу, ефективності терапії та багатьох інших причин.

У випадку неповноцінності (при слабкому напруженні) імунітету, що формується, нездатного забезпечити звільнення організму від збудника, інфекційний процес може приймати ациклічний перебіг.

При цьому можливі такі варіанти:

— загострення (посилення основних проявів захворювання в періоді їх затухання);

— рецидиви (повернення основних проявів захворювання після клінічного одужання).

Від рецидивів слід відрізняти реінфекції, що являють собою повторні захворювання на ту ж інфекцію, які пов'язані з повторним надходженням в організм збудника того ж виду (реінфікування), зумовленим неповноцінним імунітетом. Цим можна пояснити і перехід гострої фази захворювання в хронічний процес, який характеризується довгостроковим перебуванням збудника в організмі, рецидивами та загостреннями. Однак у випадку своєчасної та раціональної терапії рецидив захворювання може завершитися повним одужанням.

Одужання після перенесеного інфекційного захворювання може бути повним, коли всі порушені функції відновлюються, чи неповним, якщо зберігаються залишкові (резидуальні) явища.

Загальні принципи фармакокорекції:

1) дія на збудника (хіміотерапія, антибіотикотерапія, імунотерапія, фаготерапія та ін.);

2) нейтралізація токсинів (специфічна та неспецифічна);

3) відновлення порушених життєво важливих функцій організму (штучна вентиляція легенів, гемодіаліз, кровозаміна, інфузійна терапія, оперативні втручання та ін.);

4) відновлення нормальних параметрів гомеостазу організму (корекція гіповолемії, ацидозу, серцево-судинної та дихальної недостатності, боротьба з гіпертермією, діареєю та ін.);

5) підвищення фізіологічного опору (реактивності) організму (імунотерапія, в тому числі й гамма-глобулінотерапія, вакцинотерапія, гормонотерапія, гемотрансфузії, протеїнотерапія, біологічні стимулятори, фізіотерапія та ін.);

6) симптоматична терапія;

7) дієтотерапія;

8) охоронно-відновний режим.

Вибір лікувальних засобів, їх дозування залежать від стану та віку хворого, форми перебігу хвороби, супутніх захворювань та ускладнень.

11.2. Гарячка

***Гарячка** — типовий патологічний процес, який характеризується тимчасовою активною перебудовою терморегуляції та підвищенням температури тіла.*

Гарячка, яка виникла та закріпилася природним відбором в еволюції вищих теплокровних тварин як реакція на інфекційні агенти, є пристосувальною реакцією, котра підвищує природну резистентність організму, хоча за певних умов вона може завдатити шкоди хворому.

11.2.1. Етіологія

Фактори, які викликають гарячкову реакцію, називаються пірогенними речовинами (пірогенами). Вони можуть потрапляти в організм іззовні (екзогенні) чи утворюватися всередині нього (ендогенні). Екзогенні пірогени можуть бути як бактеріальної так і небактеріальної природи.

За механізмом дії пірогени поділяються на первинні та вторинні. Первинні пірогени потрапляють до організму разом з мікроорганізмами; це й є нічим іншим, як токсинами мікробів. Вони ще не викликають гарячку, але підштовхують макрофаги та нейтрофіли до синтезу вторинних пірогенів, які, в свою чергу, діють на механізми терморегуляції та призводять до гарячки. Місцем утворення вторинних пірогенів є лейкоцити, тому вони і були названі лейкоцитарними пірогенами.

Таким чином, первинні пірогени — **етіологічні фактори**, а вторинні — **патогенетичні**.

Механізм гарячки, яка викликається мікроорганізмами, що виділяють екзотоксини (дифтерія, правець), ще не вивчений. Гарячку здатні

викликати віруси. Вважається, що вони індукують вироблення ендогенних пірогенів. Можливо, такий же механізм гарячки спостерігається при введенні небактеріальних пірогенів (кров, білкові речовини).

До неінфекційної гарячки належать гарячкові реакції, які виникають при асептичному запаленні, зумовленому механічним, хімічним або фізичним локальним пошкодженням тканин, а також при некрозі тканин на основі порушення кровообігу (наприклад, інфаркт міокарда). Розвиток гарячки в цих випадках визначається еміграцією в місце запалення лейкоцитів, які активізуються і починають виробляти лейкоцитарні пірогени.

Установлено, що в синтезі лейкоцитарних пірогенів беруть участь нейтрофільні гранулоцити, а також макрофагоцити, як рухомі, так і фіксовані в тканинах (легеневі макрофагоцити, мононуклеари селезінки та лімфатичних вузлів, макрофагоцити перитоніального ексудату). В лімфоцитах пірогени не утворюються.

Синтез лейкоцитарних пірогенів закодований в геномі лейкоцитів і починається з того моменту, коли первинні пірогени потрапляють в макро- і мікрофагоцити та починають активізувати в них метаболічні процеси, в тому числі й синтез пірогенів, а також виділення їх у внутрішнє середовище.

Процес утворення лейкоцитарних пірогенів може бути індукований також іншими речовинами, в тому числі й гормонами (підвищення температури тіла у жінок у період нормального менструального циклу). Гарячка при алергічному (стерильному) запаленні пояснюється тим, що коли залучаються лейкоцити в імунну відповідь, відбувається депресія генів, кодуючих вироблення пірогенних речовин. Комплекси антиген — антитіла стимулюють вироблення лейкоцитарних пірогенів. При інфекційних захворюваннях сенсибілізація призводить до більш вираженої гарячки при повторному контакті зі збудником.

11.2.2. Механізм дії вторинних пірогенів

Механізм дії вторинних пірогенів полягає у тому, що речовини, які синтезовані в лейкоцитах, проникають у головний мозок, де діють безпосередньо на нейрони передньої гіпоталамічної зони — центр терморегуляції. Передня зона гіпоталамуса має високу чутливість до локальних змін у ній. Дослідним шляхом доведено, що вже через 7–10 хв після введення в кров бактеріального пірогену різко знижується поріг чутливості центру до холодового подразнення та підвищується — до теплового.

Існує точка зору, що ці зміни порогів чутливості переднього гіпоталамуса під впливом пірогенів і визначають зміщення вверх установленого рівня регулювання температурного гомеостазу при гарячці.

Доведено, що під час гарячки в спинномозковій рідині підвищується кількість простагландину Е, який, ймовірно, бере участь в перебудові центру терморегуляції.

На відміну від первинних (бактеріальних та небактеріальних) пірогенів, вторинні — суто специфічні. Вони є справжніми медіаторами гарячки. Специфічність їх дії полягає в тому, що при контакті з нейронами центру терморегуляції вони переміщують його «установочну точку» на більш високий рівень, і вона залишається там до тих пір, доки в організмі продовжується синтез лейкоцитарного пірогену.

Роль центру терморегуляції полягає в збереженні температурного гомеостазу, врівноважуючи процеси теплопродукції та тепловіддачі. Центр допускає коливання температури (добової) тільки у вузьких межах від «установочної точки». Ця «установочна точка» може змінитися у двох випадках: коли цей механізм повністю або частково виводиться з ладу в результаті надзвичайної дії (гіпотермія, перегрівання, гіпоксія) чи при дії пірогенів, коли «установочна точка» зміщується на більш високий рівень.

Крім пірогенів, у формуванні гарячкової реакції певну роль відіграють інші речовини, насамперед гормони. Власне, гормони гарячку не викликають, але посилюють вплив на центр терморегуляції, підвищуючи або знижуючи його чутливість до пірогенів. Наприклад, при тиреотоксикозі (гіперфункції щитовидної залози) інфекційні захворювання перебігають із більш високою температурою. В осіб із пониженою функцією щитовидної залози супутні інфекційні захворювання супроводжуються менш вираженою гарячкою. Глюкокортикоїди (кортизол) гальмують розвиток гарячкової реакції, очевидно, внаслідок того, що вони інгібують метаболічні процеси в лейкоцитах, у тому числі утворення в них пірогенів.

11.2.3. Стадії гарячки

Гарячковий процес завжди перебігає в три стадії, відповідно до чого температурна крива складається з трьох частин. В першій стадії температура тіла підвищується, в другій вона деякий час тримається на підвищеному рівні, в третій — знижується до вихідного рівня.

Стадія підвищення температури. Ця стадія супроводжується перебудовою терморегуляції таким чином, що термопродукція перевищує тепловіддачу. Змінюється і та, й інша, але головне — обмеження тепловіддачі.

Тепловіддача зменшується в результаті:

— звуження периферичних судин та зменшення припливу теплої крові до тканин;

— гальмування потовиділення та зменшення випаровування;

— скорочення волосяних цибулин і, як наслідок, скуйовдження шерсті у тварин, що збільшує теплоізоляцію (у людини — «гусяча шкіра»).

В той же час відбувається збільшення теплопродукції, яке досягається внаслідок активізації обміну в м'язах на тлі підвищення їх тонусу та тремтіння. М'язове тремтіння пов'язане зі спазмом периферичних судин. Через зменшення припливу крові температура шкіри знижується на декілька градусів. Збуджуються терморецепрори, виникає відчуття холоду, озноб. У відповідь на це центр терморегуляції посилає еферентні імпульси до рухових нейронів — виникає тремтіння. Одночасно з цим підвищується утворення тепла в таких органах, як печінка, легені, мозок. Це є результатом трофічної дії нервів на тканину, коли активізуються ферменти, збільшується споживання кисню та утворення теплоти.

Стадія стояння підвищеної температури. Температура тіла, яка піднялася в першій стадії, залишається потім на цьому рівні певний час. Унаслідок збільшення до цього часу тепловіддачі подальшого підвищення температури не відбувається. Тепловіддача збільшується в результаті розширення периферичних судин, що супроводжується відчуттям жару.

Таким чином, під впливом лейкоцитарного пірогену змінюється «установочна точка» центру терморегуляції. На цьому рівні відновлюється механізм підтримання постійності температури, і вона залишається підвищеною з характерними коливаннями вранці та ввечері, хоч амплітуда їх значно більша, ніж у нормі.

За ступенем підвищення температури в цій стадії розрізняють такі види:

— субфібрильна — до 38 °С;

— помірна — 38–39 °С;

— висока — 39–41 °С;

— гіперпіритична (надмірна) — вище 41 °С.

Випадки підвищення температури до 43 °С і навіть до 45 °С із наступним одужанням належать до розряду дуже рідких (казуїстичних).

Стадія зниження температури. Після припинення дії пірогенів центр терморегуляції повертається до попереднього стану, «установочна точка» температури знижується до нормального рівня. Нагромаджене в організмі тепло вивільняється завдяки розширенню периферичних кровоносних судин, частому диханню та сильному потовиділенню. Зниження температури може бути швидким (критичним) протягом декількох годин та поступовим (літичним) — протягом декіль-

кох діб. Критичне зниження температури з різким розширенням сітки кровоносних судин може викликати небезпечний для життя хворого колаптоїдний стан.

11.2.4. Зміни в органах та системах при гарячці

Найбільш виражені зміни відбуваються при гарячці в системі кровообігу: з'являється прискорення пульсу (тахікардія), яке викликається частішанням серцебиття, збільшуються ударний та хвилинний об'єми крові. Це викликано локальним зігріванням вузла — водія ритму серця і підвищенням тонусу симпатичних нервів.

У першій стадії артеріальний тиск може підвищуватися, відбувається звуження судин шкіри та їх розширення у внутрішніх органах.

У стадії зниження температури при кризі може виникнути колапс через різке падіння тонусу артерій.

При деяких інфекційних захворюваннях (черевний тиф) на тлі підвищення температури спостерігається зменшення кількості серцевих скорочень (брадикардія), що викликано сильною інтоксикацією.

Зовнішнє дихання. При досягненні максимальної температури дихання прискорюється в 2–3 рази (поліпное), яке викликається підвищенням температури головного мозку.

Система травлення. Зменшується секреція слини (язик сухий, обкладений нальотом), знижується кількість та кислотність шлункового соку, апетиту.

Ендокринна система. Активізується система гіпофіз — наднирові залози, спостерігаються ознаки стресу. При інфекційній гарячці збільшується викид гормонів щитовидної залози, що забезпечує підвищення основного обміну.

У центральній нервовій системі змінюються процеси збудження та гальмування. При інфекційних захворюваннях у людини можуть спостерігатися марення, знепритомність, галюцинації, головний біль, але ці явища, ймовірно, пов'язані більше з інтоксикацією, ніж із підвищенням температури.

Основний обмін при гарячці підвищений. Збільшується окиснення вуглеводів, а надалі — жирів, якщо резерви вуглеводів вичерпані. Окиснення жирів у цьому випадку не йде до кінцевих продуктів, і в крові накопичуються кетонові тіла.

Білковий обмін при деяких інфекційних захворюваннях різко порушений, збільшується виділення з сечею азотистих продуктів, зокрема сечовини, що свідчить про збільшення розпаду білків. Проте ці порушення більшість винахідників пояснює не гарячкою, а високим ступенем інтоксикації, розвитком у тканинах запальних та дистрофічних змін.

Водно-електролітний обмін при гарячці значно змінений. У стадії підвищення температури спостерігається збільшення діурезу внаслідок підвищення артеріального тиску та припливу крові до внутрішніх органів.

У стадії стояння діурез знижений, тому що в результаті підвищеного вироблення альдостерону в тканинах затримується натрій, а отже, і вода. В третій стадії збільшується виведення хлоридів, у тому числі натрію хлориду, вода залишає тканини, збільшується кількість сечі та поту.

11.2.5. Біологічне значення гарячки

Погляди на значення гарячкового жару для організму хворого значно змінилися в процесі вивчення цього явища.

Якщо в давнину переважало уявлення про його очисне значення, яке полегшувало перебіг хвороби, то пізніше стали вважати жар явищем небезпечним та шкідливим, який викликає багато розладів в організмі хворого. З діалектичної точки зору при гарячці шкідливе та корисне розглядається в нерозривному зв'язку.

Позитивний вплив гарячки на перебіг основного захворювання полягає в тому, що гарячка мобілізує основні захисно-пристосувальні реакції організму: підвищується інтенсивність фагоцитозу, стимулюється вироблення антитіл, збільшується утворення інтерферону. При гарячці відбувається активізація гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, що підвищує неспецифічну резистентність організму. І, нарешті, підвищена температура тіла перешкоджає розмноженню багатьох патогенних мікроорганізмів, які, будучи паразитами, пристосувались до температури тіла макроорганізму (близько 37 °С). Розмноження бактерій, репродукція вірусів при температурі 39–40 °С різко гальмується, підвищується їх чутливість до лікарських препаратів.

Негативна дія гарячки. Підвищення температури, особливо довготривале, до високих цифр може призвести до негативного ефекту, тому що гарячка зумовлює додаткове навантаження на ряд життєво важливих органів, у першу чергу на серце та судини. При недостатності кровообігу підвищення температури може викликати тяжкі наслідки (сповільнення кровотоку, гіпоксію та ін.).

11.2.6. Поняття про піротерапію

***Піротерапія** — введення в організм із лікувальною метою агентів, які різко підвищують температуру тіла: чужорідних білків, вакцин, пірогеналу і т. п.*

Дуже цікавим є досвід лікування деяких хвороб індукцією гарячки. Застосування піротерапії в комплексі зі специфічними антимікробними засобами при лікуванні сифілісу дозволило значно скоротити

термін лікування та дозу антибіотиків на курс (при підвищенні температури збільшується проникність гематоенцефалічного бар'єра та полегшується доступ лікарських препаратів і антитіл у головний мозок). Добрі результати отримані при лікуванні кістково-суставного та легеневого туберкульозу. В результаті застосування пірогенної вакцини в поєднанні з антибіотиками при лікуванні тифу кількість рецидивів зменшується в 4–5 разів.

Сьогодні з цією метою в практичній медицині застосовують високоочищені препарати пірогенів — пірогенал (ліпополісахарид, який утворюється в процесі життєдіяльності синегнійної палички), пірифер та ін.

Гіпертермія та її відмінності від гарячки. Підвищення температури може виникнути при дії на організм деяких фізичних та хімічних факторів. В умовах дії високої температури навколишнього середовища (жаркий клімат, гарячі цехи) після виснаження компенсаторних можливостей температура тіла починає підвищуватися, виникає гіпертермія, яка немає нічого спільного з гарячкою. Більш того, цей стан протилежний гарячці. При гарячці терморегуляція активно спрямована на підвищення температури, при перегріванні ж організм опирається цьому. Гарячка створюється самим організмом, гіпертермія — наперекір йому. Підвищення температури можна викликати введенням динітрофенолу, що пояснюється його здатністю розривати зв'язок між вільним диханням та фосфорилуванням. Гіпертермію викликають деякі фармакологічні речовини (кофеїн, фенамін, адреналін, стрихнін), які впливають на процеси утворення тепла чи на тепловіддачу.

Перегрівання може виникнути при хімічних, механічних та інших впливах на центральну нервову систему. Прикладом може бути тепловий удар (дослід Клода Бернара). Центрогенне підвищення температури може спостерігатися при травмі головного мозку, лікуванні електрошоком. Ймовірно, при цьому порушується функція центру терморегуції та підвищення температури виникає без впливу пірогенів. Тому такі реакції не потрібно розглядати як справжню гарячку.

Базисні поняття (визначення)

Пірогени — біологічно активні речовини, що викликають підвищення температури тіла (гарячку).

Гіперпіретична гарячка — підвищення температури тіла вище 40 °С.

Вірулентність — ступінь чи міра патогенності.

Токсичність (мікробів) — здатність накопичувати і виділяти токсини (отруйні продукти).

Інвазивність (агресивність) — здатність мікробів до проникнення в тканини й органи і поширення в них.

Глава 12
ГОЛОДУВАННЯ

Голодування *— це типовий патологічний процес, який набуває розвитку у тих випадках, коли організм не отримує їжі зовсім, або отримує її у недостатній кількості, або не засвоює її внаслідок хвороби.*

При голодуванні перш за все вмикаються пристосувальні механізми, відбувається своєрідна ферментативна адаптація організму до відсутності поживних речовин і перехід на ендогенне харчування.

Голодування за своїм походженням може бути фізіологічним (періодично повторюватися у деяких видів тварин у зв'язку з особливими умовами їх мешкання або розвитку) і патологічним.

Розрізняють голодування повне і неповне. Повне голодування може бути без обмеження води, з обмеженням або зовсім без води (абсолютне голодування). Неповне кількісне голодування розвивається у тому випадку, коли до організму надходять всі поживні речовини, але в недостатній за калорійністю кількості. Неповне кількісне голодування спостерігається, якщо при достатній калорійності їжі в ній нема якогось компонента або він є, але в недостатній кількості (жири, білки, вуглеводи, вітаміни). Частіш за все ці два голодування комбінуються.

Причини як повного, так і інших видів голодування можуть бути зовнішніми і внутрішніми.

Зовнішні причини — відсутність їжі, внутрішні — вади розвитку у дітей, захворювання органів травної системи, інфекційні процеси, анорексія. При голодуванні тривалість життя зменшують ті зовнішні умови, які збільшують витрату тепла та підвищують енергетичні витрати організму на підтримку температури тіла (низька температура навколишнього середовища, висока вологість і швидкість руху повітря, активні рухи).

З внутрішніх умов на тривалість життя при голодуванні впливають: стать, вік, загальний стан організму, кількість і якість жирових і білкових резервів, а також інтенсивність обміну речовин. Визначення

основного обміну, як відомо, залежить від питомої поверхні, тобто від величини поверхні, яка приходиться на одиницю маси. Чим більша питома поверхня, тим значніша витрата енергії і, отже, напруженіші обмінні процеси у тканинах для забезпечення гомотермії. Цей закон поверхні пояснює, в основному, чому тривалість голодування у дрібних тварин менша, ніж у великих.

За клінічними проявами повне голодування можна поділити на чотири періоди: байдужості, коли тварина веде себе відносно спокійно і особливі зміни не виявляються; збудження, яке наростає у міру посилення відчуття голоду; пригнічення (найдовший) — тварина стає в'ялою, байдужою, більшу частину лежить згорнутою у клубок; параліч і загибель тварини.

Більш глибоке уявлення про особливості різних періодів голодування дає патофізіологічна характеристика, яка враховує стани обміну речовин і енергії. На підставі цієї характеристики у голодуванні можна виділити три періоди: неекономічної витрати енергії; максимального пристосування; тканинного розпаду, інтоксикації і загибелі.

У загальних рисах обмін речовин у першому періоді голодування характеризується посиленням витрат вуглеводів, у зв'язку з чим дихальний коефіцієнт підвищується. Вміст глікогену в печінці швидко знижується, але він повністю не зникає, бо утворюється внаслідок глікогенезу. У зв'язку з пригніченням секреції інсуліну в печінці послаблюється ефективність циклу Кребса, знижується рівень окисного фосфорилування, що відбувається на енергетичному обміні клітин. Конкурентне гальмування глюкокортикоїдами швидкості гексокіназної реакції знижує засвоєння глюкози клітинами печінки.

На початку першого періоду голодування основний обмін підвищений. До кінця першого періоду в міру переходу на економну витрату енергія знижується на 10–20 % і залишається на цьому рівні й у другому періоді та дещо збільшується в третьому. Зниження основного обміну при голодуванні відбиває глибоке перебудування обмінних процесів, які спрямовані на економну витрату енергетичних ресурсів.

Певну роль при цьому відіграє пригнічення щитовидної залози і острівців Лангерганса. Показовим є те, що паралельно зниженню маси тіла і печінки знижується вміст мітохондріального білка. Виділення азоту з сечею зменшується. Ослаблюється інтенсивність дезамінування і переамінування амінокислот у печінці, знижується біосинтез амінокислот і кетокислот аміаку. Зменшується утворення цитруліну і аргініну з їх попередників, і знижується синтез сечовини. Проте всі ці процеси не можуть збалансувати розпад білка, тому набуває розвитку негативний азотистий баланс.

У другому, найтривалішому, періоді голодування дихальний коефіцієнт знижується до 0,7, що відображає переважно окиснення жирів.

Приблизно 80 % енергії організм отримує шляхом окиснення жирів, 3 % — окиснення глюкози і 13 % — білка. Мобілізація жирів з депо призводить до ліпемії. Печінка підлягає жировій інфільтрації. Внаслідок недоокиснення жирів посилюється утворення кетонових тіл, які разом із продуктами недоокиснення білків викликають розвиток метаболічного ацизоду. Внаслідок цього збільшується виділення амонійних солей із сечею. Основний обмін у цей період знижується, азотистий баланс негативний. Разом з цим зберігається можливість синтезу життєво необхідних білкових структур унаслідок розпаду деяких інших білків.

Третій, термінальний, період характеризується різким посиленням розпаду білків життєво необхідних органів. Білки розходуються як енергетичний матеріал. Дихальний коефіцієнт дорівнює 0,8. Збільшується виведення з сечею азоту, калію, сірки, фосфору.

Азот, калій, фосфор містяться у сечі у таких самих співвідношеннях, як і у протоплазмі м'язових волокнин. Це свідчить про розпад не тільки білків, що легко мобілізуються, а й стабільних білків м'язів. Виникають деструктивні зміни в мітохондріях. У зв'язку із затримкою хлоридів і підвищенням тканинної осмотичної концентрації відбувається затримка води. Порушення трофіки тканин і зниження загальної резистентності мають іноді прояви у вигляді пролежнів і ділянок некрозу на шкірі і слизових, виникнення кератиту. Теплопродукція під час усього голодування зберігається на мінімальному рівні і знижується лише у кінці третього періоду. Тепловіддача скорочується. Температура тіла мало змінюється і залишається на нижній межі норми, і лише у кінці знижується до 30–28 °С.

Повне голодування без води перебігає так само, як і голодування з водою, але більш тяжко і менш тривало. Якщо вода не вводиться ззовні, вона вичерпується з тканин — це оксидаційна вода. Найбільша кількість води звільняється з жирових відкладень — 100 г жиру при окисненні віддають 112 г води, а білки і вуглеводи приблизно вдвічі менше. При цьому утворюється багато продуктів обміну, які потребують для виділення ще більшої кількості води, й створюється «порочне» коло, яке прискорює загибель тварини.

12.1. Хвороби, викликані недостатнім харчуванням

Білково-калорійна недостатність. При неповному голодуванні у вигляді білково-калорійної недостатності спостерігається різке зниження вмісту білків крові, набуває розвиток анемія і лейкопенія, ви-

никає голодний набряк, депресія. Яскравою формою білково-калорійної недостатності є захворювання, яке має назву в Індії «квашіоркор» (рис. 12.1).

12.1.1. Квашіоркор

Квашіоркор є одним із розповсюджених в Африці, Центральній і Південній Америці, Індії та Індокитаї захворювань раннього дитячого віку, пов'язане з недостатнім білковим харчуванням. Ця назва виникла від місцевого африканського слова, яке в перекладі означає «золотий або червоний хлопчик».

В основі захворювання лежить первинна білкова недостатність харчування, особливо продуктів, які містять тваринний білок (м'ясо, молоко та ін.). Це захворювання зустрічається в країнах з низьким життєвим рівнем, в яких основою їжі, як правило, є злакові (міль, маїс, сорго та ін.) або бульбові.

Початок хвороби співпадає з припиненням грудного харчування і різким переходом дитини на повсякденну їжу дорослих.

Патогенез деяких клінічних симптомів пояснюється дефіцитом тваринного білку в їжі з подальшим виснаженням секреторної функції травних залоз кишечника, що зумовлює розвиток гіпоальбумінемії, гіпоглікемії з тяжкими метаболічними наслідками. Проноси призводять до електролітних розладів, порушення всмоктування жирів, зменшення всмоктування жиророзчинних вітамінів (A, D, E, F), а також вітамінів групи B, нікотинової і фолієвої кислот.

Рис. 12.1. Квашіоркор, або білково-калорійна недостатність

Типовими морфологічними проявами квашіоркору є жирова інфільтрація печінки і підшлункової залози, яка набуває оранжевого кольору, та атрофія слизової оболонки кишечника.

У клінічній картині переважають декілька синдромів: затримка у рості, знижене хар-

чування, набряки, шкірні прояви, пронос і анемія. Звичайно ранній період захворювання простежується нечасто, тому що спостерігаються малоспецифічні синдроми. Дитина стає малорухомою, погано їсть, часто усамітнюється, поступово перестає ходити, настрій її змінюється від байдужості до агресивності. Спостерігаються ознаки рахіту — пізнє прорізування зубів, відкрите переднє тім'ячко. В подальшому з'являються набряки: спочатку на затиллі ступень, потім на обличчі. У тяжких випадках може розвиватися анасарка.

Шкірні прояви квашіоркору складаються з ділянок депігментації (світло-коричнева шкіра на складках) і гіперпігментації в місцях здавлювання. У деяких випадках спостерігається відшарування епідермісу, знебарвлення та потускніння волосся (найчастіше воно набуває рудого кольору), його випадіння, сухість, з'являються ділянки алопеції. Ураження слизових оболонок виявляються стоншенням слизової губ, ясен, повік. Язик стає яскраво-малиновим, сосочки згладжуються. Нерідко спостерігається поява виразок у кутках рота та анального отвору. Привертають до себе увагу значні випорожнення з домішками слизу та неперетравленої їжі, відзначається стеаторея. Довготривала анорексія, блювота, пронос викликають зневоднення з різким водно-електролітним порушенням і ацидозом.

На пізніх стадіях набувають розвитку асцит, гепато- та спленомегалія.

Лікування починають зі повноцінної дієти, яка багата на білки і вітаміни (з розрахунку 4 г білка на 1 кг маси тіла дитини). У випадку анорексії у перші 3–6 днів дають знежирене молоко, комбінуючи з синтетичними амінокислотами і білковими гідролізатами з подальшим уведенням у раціон інших тваринних білків. При вираженій гіпопротеїнемії й анемії роблять кожні 3–4 дні внутрішньовенні вливання плазми або альбуміну, цілісної крові та кровозамінників.

Для інтенсивної терапії використовують ін'єкції сольових розчинів (які обов'язково вміщують калій та магній), лугів та буферних розчинів. Вважають обов'язковим парентеральне використання вітамінів А, групи В, нікотинової кислоти.

Особливо ускладнюють перебіг квашіоркору інфекційні захворювання, тому з метою профілактики призначають антибіотики широкого спектра дії.

Треба відзначити важливість попередження і ранньої діагностики хвороби, тому що у дітей, які перенесли квашіоркор, часто спостерігаються і соматичні захворювання.

12.1.2. Аліментарний маразм

Аліментарний маразм (від грец. marasmos — виснаження) — одна з форм тяжкої білково-енергетичної недостатності, яка розвивається при дефіциті у дієті як пластичних (білки), так і енергетичних (жири, вуглеводи) компонентів.

Патоморфологія. Найбільш виражені зміни розвиваються у м'язовій і жировій тканинах, у тому числі й підшкірній жировій клітковині.

Клініка. У клінічній картині аліментарного маразму відзначаються три постійно виражених ознаки: значна затримка росту (маса тіла таких хворих знижується до 60–70 % норми), різка атрофія м'язів та різка атрофія підшкірного жирового шару.

Характерний загальний вигляд хворих — дуже виснажена дитина з тонкими, здається, що видовженими кінцівками і непропорційно великою головою. Обличчя хворого зморщене, що робить його схожим на «маленького старця» або мавпу. Свідомість, як правило, ясна, емоції виражені. Дитина часто кричить, вимагає задовольнити голод. Шкіра в'яла, суха, нееластична (навіть при відсутності дегідратації). Апетит при аліментарному маразмі, на відміну від квашіоркору, звичайно збережений.

Клінічно виражені форми аліментарного маразму чітко відрізняються від квашіоркору (табл. 12.1).

Лікування. В ідеальних умовах найшвидшим засобом усунення дефіциту пластичних і енергетичних речовин у хворих із тяжкими формами квашіоркору і аліментарного маразму було б парентеральне введення розчинів амінокислот, жирових емульсій, вуглеводів, електролітів. Проте, коли мова йде про реальні умови роботи в тропіках, треба в першу чергу думати про вибір методу лікування не тільки достатньо ефективного, але й доступного та за можливістю недорогого.

В перші дні госпіталізації рекомендують починати з введення поживних сумішей через гастральний зонд. Можна використовувати полівінілову трубку діаметром 1–2 мм, яку без будь-яких побоювань уводять на 6–7 см у шлунок. Поживну суміш уводять невеликими порціями шприцем через кожні 2–3 години. На 4–5-й день лікування добову кількість суміші вводять у 5 прийомів. При тяжкому стані і поганій переносимості великих порцій поживної суміші доцільно налагодити її введення по краплях через зонд.

Існує велика кількість патентованих і імпровізованих поживних сумішей для лікування білково-енергетичної недостатності. Вони складаються в основному з сухого молока, цукру, рослинного масла. Поживні суміші повинні бути приготовані таким чином, щоб забезпечити надходження в організм хворого 4 г білка та 100 ккал на 1 кг маси

тіла на добу, а також достатню кількість мікроелементів та електролітів. Рекомендують у кожному конкретному випадку вивчати продукти, які присутні на місці та при використанні довідкових таблиць, визначати їх поживну цінність, щоб на їхній основі готувати лікарські поживні суміші.

Таблиця 12.1

Відмінні ознаки квашіоркору і аліментарного маразму

Ознака	Квашіоркор	Аліментарний маразм
Маса тіла, % норми	Звичайно 80	Звичайно 60
Набряки	Спостерігаються постійно	Відсутні
Порушення психіки	Незмінне вираження глибокої образи, страждання, відсутність інтересу до оточуючого середовища, загальмованість, адинамія	Немає
Атрофія підшкірної жирової клітковини	Немає	Різко виражена
Специфічні ураження шкіри	Нерідко «емалеподібний дерматоз»	Немає
Місяцеподібне обличчя	Часто	Немає
Лице «старця»	Немає	Часто
Зміни волосся	Нерідко сиве, червоного кольору волосся у дітей, випадіння, втрата кучерявості	Рідко
Апетит	Анорексія	Часто зберігається

Приблизний раціон: казеїнат кальцію — 33 г; цукор — 30 г; бавовникове масло — 60 г; хлорид калію — 3,7 г; магнію карбонат основний — 0,3 г; усього — 156 г.

Інгредієнти змішують із невеликою кількістю води до одержання маси 1000 г. Харчова цінність у перерахунку на 100 г суміші дорівнює: білки — 4 г; жири — 6,1 г; вуглеводи — 4,6 г; калорії — 90. Готову суміш уводять з урахуванням 100 г на 1 кг маси тіла дитини на добу. В міру покращення стану хворого дієта поступово розширюється, дитина переводиться на звичайне відповідне до віку повноцінне харчування.

При зневодненні хворого в результаті тяжкої діареї велике значення має лікування порушень водно-електролітного балансу і кислотно-основного стану. У таких випадках застосовують парентеральне введення глюкози по краплях і сольових розчинів (хлориду калію і натрію). Ослабленим хворим з ознаками гіпоглікемії показане внутрішньовенне вливання гіпертонічних розчинів глюкози. У зв'язку з дефіцитом магнію останнім часом велику увагу приділяють внутрішньом'язовому введенню 25 % розчину сульфату магнію. Однак це потрібно робити тільки після усунення симптомів дегідратації і відновлення

нормальної секреторної функції нирок. Діуретики при квашіоркорі протипоказані.

При гострій судинній недостатності використовують серцеві глікозиди, стероїдні гормони, звичайно у поєднанні з гемотрансфузіями (анемія) і судинними засобами.

Для кращого засвоєння білків і нормалізації білкового обміну рекомендують анаболічні стероїди.

Слід звернути увагу на високу сприйнятливість хворих до інфекції, тому для профілактики призначають антибіотики (пеніцилін, стрептоміцин, тетрациклін).

Необхідно виявляти і лікувати супутні паразитарні захворювання. У тропіках більшість інвазій відзначаються високою інтенсивністю, агресивністю, злоякісним перебігом. У зв'язку з цим потрібно призначити антипаразитарні препарати відразу ж по виявленню таких потенційно небезпечних для здоров'я дітей інвазій, як малярія, анкілостомідоз, стронгілоїдоз, аскаридіоз та ін.

Тяжкий стан хворих не є протипоказанням до призначення антипаразитарних препаратів.

12.1.3. Спру

Розрізняють два види спру: тропічна та європейська.

Тропічна спру (тропічна діарея, ідіопатична стеаторея), яка проявляється жировими проносами, схудненням, анемією, полі- і гіповітамінозом, остеопорозом, тетанією, належить до тяжких запальних захворювань кишечника. Поширена в країнах з тропічним або субтропічним кліматом. До розвитку захворювання, етіологія і патогенез якого вивчені недостатньо, призводять такі фактори, як неповноцінне харчування, особливо дефіцит білків і вітамінів, тяжкі інфекційні захворювання, ендокринні розлади, нервово-психічні перенапруження.

Захворювання починається з невизначених диспептичних порушень, потім з'являється пронос.

Екскременти рідкі, пінчасті, білуваті, об'ємом до 2 кг на добу (при нормі 200–300 г), зловонні, багаті на повітряні бульбашки, нейтральні жири, насичені і ненасичені жирові кислоти і масла. При залученні у процес дистальних відділів товстої кишки випорожнення вміщують домішки слизу і гною. Характерною ознакою є поява ерозійно-виразкового глоситу, при цьому язик стає «лакованим» і гладким. Відзначається здуття і болісність живота.

Порушення всмоктування жирів є основною причиною розвитку недостатності жиророзчинних вітамінів (A, D, E).

Порушення всмоктування вітаміну D призводить у тяжких випадках до зменшення всмоктування кальцію (який виділяється у вигляді кальцієвих солей з жирними кислотами), що викликає остеопороз, у дітей — рахіт та тетанію. Крім того, розвивається статева слабкість, аменорея, безпліддя, азооспермія.

Порушення всмоктування і обміну інших вітамінів призводить до розвитку гіперпігментації шкіри, кистей, місць згинів та вторинної пелагри.

Недостатність вітамінів групи В викликає розвиток набряків, типову картину перніціозної анемії з розвитком гюнтеровського глоситу, ахілічного гастриту з ураженням ЦНС у вигляді фунікульорного мієлозу.

Лікування: антибіотики нового покоління (ентеросептол, інтестопан, мексаформ та ін.) При ознаках панкреотичної ферментної недостатності використовують готові ферментні препарати (панзинорм, фестал та ін.).

У тяжких випадках із гіпопротеїнемією і порушенням електролітного складу крові (калій, натрій, кальцій, фосфор, хлориди та ін.) необхідне внутрішньовенне введення плазми і плазмозамінників (амінопептид, гідролізат казеїну, амінокровін), а також електролітів.

Європейська спру (нетропічна целіакія дорослих, глютенова ентеропатія) характеризується спадковим дефектом у виробленні стінкою кишечнику ферментів, які розщеплюють глютен, що міститься в злакових (пшениця, ячмінь, овес). У результаті зниження синтезу або його відсутності у просвіті кишечнику з'являється продукт неповного розщеплення — гліадин, який справляє токсичну дію на кишечник.

Захворювання звичайно виникає в дитинстві та характеризується появою проносів при вживанні у харчуванні продуктів, які містять велику кількість глютену (пшеничне, житнє та ячмінне борошно та вироби з нього). На початку захворювання основними симптомами є так звані жирові проноси, потім, як правило, з'являються ознаки хронічного ентериту і коліту з недостатністю всмоктування. Нерідко приєднуються ознаки вітамінної недостатності й електролітних порушень, і клінічна картина стає ідентичною з тропічним спру.

Діагностичною ознакою є зв'язок загострень зі вживанням в їжу злакових, зворотний розвиток хвороби при виключенні або різкому обмеженні їх у харчовому раціоні, а також тест на гліадин: при введенні 350 мг/кг гліадину усередину його рівень у крові різко підвищується.

Основним методом лікування є призначення безглютенової дієти: овочі і фрукти, знежирене молоко, злегка обсмажене м'ясо, потім

харчовий раціон поступово розширюють, але виключають із нього житнє, вівсяне й ячмінне борошно. Крім того, застосовують вітаміни С, групи В, жиророзчинні вітаміни. У тяжких випадках при виснаженні здійснюють переливання плазми і плазмозамінників, електролітів. На відміну від тропічної спру, прогноз при вірно і своєчасно поставленому діагнозі сприятливий.

Базові поняття (визначення)

Анаболізм — ферментний синтез компонентів клітини, які відповідають за утворення енергії.

Асиміляція — засвоєння організмом поживних речовин, які надходять іззовні.

Дисиміляція — розщеплення, розпад складних органічних сполук, які входять до складу органів і тканини.

Катаболізм — ферментативне розщеплення органічних речовин, які утворюють тканини організму і надходять з їжею, з виділенням енергії.

Метаболізм — обмін речовин в організмі.

Глава 13
ПОРУШЕННЯ ОБМІНУ ВІТАМІНІВ

Недостатня кількість потрапляння вітамінів з їжею призводить до розвитку певних захворювань, які мають назву «гіповітаміноз» та «авітаміноз». Глибокий дефіцит вітамінів в організмі з вираженою клінічною картиною недостатності слід називати *авітамінозом* (рахіт, цинга, пелагра, берi-берi та ін.).

Стан помірного дефіциту вітамінів, коли спостерігають, в основному, неспецифічні прояви недостатності вітамінів (швидка розумова та фізична втома, порушення концентрації уваги, запаморочення, дратівливість, ослаблення пам'яті, головний біль, апатія, втрата апетиту і т. д.) носить назву *гіповітамінозу*. Частіше помічають дефіцит не одного вітаміну, а декількох. Такі стани називають *полігіповітамінозами, або поліавітамінозами*.

Гіпо- й авітамінози, які викликані недостатнім надходженням вітамінів з їжею, називають екзогенними, або первинними, на відміну від ендогенних, або вторинних, що виникають під час порушення утилізації вітамінів або підвищеної потреби в них. Третю групу становлять уроджені, або генетично обумовлені порушення обміну і функцій вітамінів.

Головними причинами вітамінної недостатності є:

— недостатнє надходження вітамінів з їжею;

— пригнічення кишкової мікрофлори, яка продукує деякі вітаміни;

— порушення утилізації вітамінів (захворювання шлунково-кишкового тракту, гепатобіліарної системи, підшлункової залози, конкурентна утилізація вітамінів кишковими паразитами і патогенною мікрофлорою; порушення ферментами, які містяться в харчових продуктах; порушення утворення активних форм вітамінів під час прийняття лікарських засобів та ін.);

— підвищена потреба у вітамінах (різні фізіологічні стани, наприклад, вагітність, голодування, кліматичні і виробничі несприятливі умови, фізичне та нервово-психічне навантаження, підвищена екскреція вітамінів та ін.);

— уроджені порушення обміну вітамінів (порушення всмоктування кишкового транспорту, перетворювання в коферментні форми, порушення структури апоферментів, посилення катаболізму вітамінів і порушення їх резорбції в нирках та ін.).

13.1. Жиророзчинні вітаміни

13.1.1. Гіповітаміноз А

Численні фізіологічні функції вітаміну А пов'язані з його участю в фоторецепції і необхідністю цього вітаміну для росту, репродукції клітинної проліферації, диференціювання, для підтримання адекватного імунологічного і гематологічного статусів організму.

При авітамінозі А у людини та тварин помічається порушення адаптації у темряві. При цьому з'являється:

— гемералопія (куряча сліпота) — порушення зору надвечір;

— ксерофтальмія (сухість кон'юнктиви і рогівки ока);

— посилення процесів кератинізації (перехід циліндричного епітелію в плоский в шкірі і слизових оболонках).

Розвиток **гемералопії** пов'язаний з тим, що при дефіциті вітаміну А в паличках і колбочках сітки гальмується трансформація світлового променя. На світлі родопсин, який міститься в паличках, убирає світлову енергію і розпадається на альдегідну форму вітаміну А (трансретиналь) і білок (опсин). У темряві при участі вітаміну А (цис-ретиналю) і опсину родопсин відновлюється, що сприяє сприйманню чорно-білого зображення. При дефіциті вітаміну А родопсин у темряві відновлюватися не може, тому чорно-біле зображення не сприймається. Внаслідок цього — порушення зору в надвечірню пору, хоча хворі вдень бачать нормально.

Ксерофтальмія пов'язана з гіперкератозом епітелію слизових протоків, їх закупоркою, висиханням кон'юнктиви і рогівки ока.

Посилення процесів кератинізації при гіповітамінозі А пов'язане з тим, що вітамін А бере участь в окиснювально-відновних процесах і, як наслідок, при його дефіциті ці процеси пригнічуються. В умовах гіпоксії змінюється трофіка тканин, посилюється процес кератинізації. Так, унаслідок кератинізації слизового каналу очне яблуко не омивається сльозою, яка має бактерицидну дію. Все це призводить до сухості рогівки, а під дією мікробів — до її розм'якшення, покриттям виразками (кератомаляції).

У досліді на тваринах (щури) при авітамінозі А змінюються не лише сполучнотканинні і рогові оболонки ока. Посилення кератинізації призводить до інтенсивного злущування епідермісу шкіри, утворення тріщин, ороговіння епітелію дихального і травного трактів, сечоста-

тевих шляхів. У протоках багатьох залоз (підчелюсна, навколовушна, підшлункова) відзначаються процеси гіалінізації. В результаті утворюється функціональна нестача залозного апарату, органів дихання, травлення, стерильності тварин.

13.1.2. Гіпервітаміноз А

На тваринах (миші, кролики, собаки) було встановлено, що під впливом великих доз вітаміну А утворюються дистрофічні зміни в печінці, нирках, серці, діафрагмі, трубчастих кістках та інших органах. Гіпервітаміноз А може розвиватися внаслідок прийому великої кількості риб'ячого жиру, препаратів вітаміну А. Гіпервітаміноз розвивається після прийому 1 000 000–6 000 000 МО вітаміну А.

Багато вільного вітаміну А міститься у печінці білого ведмедя, тюленя, моржа, тому мешканці Півночі обмежують вживання печінки цих тварин і риб. Вітамін А в формі провітаміну А міститься також і в рослинах (шпинат, червоний перець, петрушка, кріп, морква).

13.1.3. Авітаміноз D

Вітамін D (холікальциферол) — антирахітичний вітамін.

Дефіцит кальциферолу в організмі призводить до розвитку рахіту. Початковими ознаками рахіту є зміни з боку нервової системи. Дитина стає дратівливою, часто плаче, пітніє. Характерними ознаками рахіту є зміни в скелеті і трубчастих кістках. У дитини довго не заростають тім'ячка, помічається розм'якшення кісток черепа. Серйозні порушення утворюються в грудній клітці: розм'якшуються ребра, груднина виступає наперед, на місцях з'єднання ребер з реберними хрящами з'являються рахітичні чітки. Грудна клітка деформується, втрачає здатність розширюватися в передньозадньому і фронтальному напрямках, що призводить до обмеження акту дихання. Врешті-решт виникає недостатність функції дихання, можливий розвиток ателектазів, пневмонії.

Одним із наслідків деформації грудної клітки є порушення кровообігу: відзначаються застійні явища в печінці і воротній вені, які призводять до недостатності функцій органів черевної порожнини. Клінічно це виражається погіршенням усмоктування в кишечнику, розвитком метеоризму, ентероколіту, спостерігається збільшення живота. У дітей у тропічних країнах рахіт звичайно перебігає в легкій формі. Захворювання пов'язане з дефіцитом вітаміну D у харчовому раціоні матері, передчасними пологами і недостатнім опроміненням дитини ультрафіолетовими променями. Інколи має місце дефіцит у дієті дитини вітаміну D унаслідок швидкого відлучення від грудей і перехід на вуглевод-

ну дієту з повною відсутністю цього вітаміну. В досліді рахіт відтворюється на щурах, птахах. У клінічній картині досліджуваного рахіту перше місце займають зміни з боку кісткової тканини.

13.1.4. Гіповітаміноз D

Гіповітаміноз D може розвиватися не тільки внаслідок екзогенної недостатності вітаміну D в організмі. Часто в основі гіповітамінозу D лежить ендогенна недостатність 25-оксихолекальциферолу, який утворюється в печінці і 1,25-діоксихолекальциферолу, який синтезується в нирках. Під час патологічних процесів у печінці і нирках може виникнути недостатність ендогенних форм вітаміну D, що викликає розвиток гіпотамінозу D.

Патогенез рахіту. При дефіциті кальциферолу порушуються всі процеси всмоктування кальцію і фосфору в тонкому кишечнику, в канальцях нирок, порушується співвідношення кальцію і фосфору в крові. Утворена на початку захворювання, гіпокальціємія сприяє підвищенню функції паращитовидних залоз. Унаслідок гіперсекреції паратгормону відбувається активізація остеокластів: процеси резорбції в кістковій тканині починають переважати над процесами синтезу. Порушується синтез білкової основи кістки і відкладення в ній мінеральних солей. Унаслідок виходу кальцію і фосфору із кісткової тканини утворюються гіперкальціємія і гіпофосфатемія (дію паратгормону спрямовано на виведення фосфору із організму через нирки). Затримується ріст організму. Може порушуватися мінералізація кісткової тканини, й у дорослих утворюється остеомаляція (розм'якшення кісток).

13.1.5. Гіпервітаміноз D

При потраплянні в організм великих доз вітаміну D у дітей зупиняється ріст скелета, кістки потовщуються, особливо в області епіфізів, призупиняється ріст кісток у довжину. Спостерігається раннє зарощення тім'ячок, що призводить до виникнення мікроцефалії. При гіпервітамінозі D нерідко відзначається звапніння м'яких тканин.

В основі цих порушень, скоріше за все, лежать такі процеси. Посилюється всмоктування кальцію в кишечнику і збільшується його вміст в крові. Гіперкальціємія, в свою чергу, за принципом зворотного зв'язку призводить до гальмування функцій паращитовидних залоз. Унаслідок утвореної гіпосекреції паратгормону посилюється процес реабсорбції фосфору в канальцях нирок. Розвивається гіперфосфатемія. При появі гіперкальціємії і гіперфосфатемії в умовах лужного середовища утворюються важкорозчинні сполуки фосфорнокис-

лого кальцію, які, проходячи через нирковий фільтр, затримуються в нирках і призводять до їх звапніння. Крім того, фосфорнокислий кальцій відкладається в тканинах (стінки судин, внутрішні органи). Внаслідок такого відкладення утворюються кальцинози, які є сприятливим грунтом для розвитку склеротичних змін.

Неодмінним наслідком гіпофункції паращитовидних залоз є гальмування процесів резорбції кісткової тканини, тому скорочується виведення кальцію і фосфору з кісток, затримується розпад білкової матриці, на місці якої повинні з'являтися хрящові прошарки. Через відсутність розпаду кісткової тканини ріст довгих трубчастих кісток у довжину порушується і розвивається деформація скелета.

Добова потреба у вітаміні D дитини до 3 років становить 400 МО, для дітей більш старшого віку — 100 МО. Вітамін D міститься в риб'ячому жирі, вершковому маслі, курячому жовтку.

13.1.6. Гіповітаміноз К

Вітамін К (філохінон) — найважливіший антигеморагічний вітамін. Гіповітаміноз К може бути ендогенного і екзогенного походження.

Ендогенний гіповітаміноз виникає внаслідок порушення всмоктування вітаміну К в кишечнику (дефіцит жовчі, панкреатичного соку), при ураженні кишечнику (проноси), гострому та хронічному ураженні печінки, прийомі медикаментозних засобів, які блокують синтез факторів згортання крові.

При недостатності надходження в організм вітаміну К виникає кровотеча, крововилив в шкіру навіть при дуже незначній травмі. Спостерігаються також крововиливи в суглоби, сітківку ока, носові кровотечі, кровотечі ясен, при жуванні твердої їжі та чищенні зубів.

У новонароджених при гіповітамінозі К відзначається розвиток геморагій (шкірні, субперіостальні, сечостатеві, легеневі, пупкові та ін.). Одночасно зменшується вміст протромбіну в крові, час згортання крові збільшується. Розвивається анемія. У дітей гіповітаміноз К часто призводить до летального кінця.

У дослідах гіповітаміноз К було отримано у щурів, індиків, гусей. У птахів із гіповітамінозом К спостерігається підшкірна, внутрішньом'язова кровотечі, анемія.

Основні прояви гіповітамінозу К — порушення згортання крові. При цьому в печінці зменшується утворення активних форм деяких факторів згортання крові: протромбіну (фактор II), проконвертину (фактор VII), фактора Кристмаса (фактор IX), фактора Стюарта — Пауера (фактор X).

Вітамін К здійснює коферментні функції в реакції карбоксилювання залишків глютамінової кислоти в молекулі протромбіну та інших

білків, перетворюючи їх на активні форми. Одночасно вітамін К бере участь у перенесенні електронів під час біологічного окиснення в клітинах мікроорганізмів і при здійсненні процесу фотосинтесу в рослинах.

Добова потреба в вітаміні К дорослої людини становить 0,2–0,3 мг, для вагітних жінок — 2–5 мг. Вітамін К міститься в зелених листках салату, капусти, кропиви.

13.1.7. Гіповітаміноз Е

Вітамін Е (токоферол) — фактор розмноження. Дефіцит вітаміну Е у щурів викликає безпліддя, у самців розвивається атрофія статевих залоз, яка призводить до повної або часткової стерильності. Додавання до дієти, яка не містить вітаміну Е, листків салату повністю виліковувало безпліддя. Дефіцит вітаміну Е викликає м'язову дистрофію, схильність до гемолітичної анемії, гемоліз еритроцитів у дорослих, порушення біосинтезу гему у недоношених дітей, гальмує синтез коензиму Q, який має хінонову структуру. Цей комплекс бере участь у переносі водню з жовчних ферментів на цитохроми.

Вітамін Е бере участь у процесі формування в мітохондріях клітин. Токоферол є сильним біологічним антиоксидантом, гальмуючи процеси окиснення ненасичених ліпідів. При дефіциті токоферолу і підсиленні процесів перекисного окиснення ненасичених ліпідів пошкоджується структура ліпопротеїдних мембран клітин, субклітинних структур, інгібується синтез простагландинів. При дефіциті вітаміну Е порушується акумуляція жиророзчинних вітамінів у внутрішніх органах, особливо ретинолу.

Таким чином, при гіповітамінозі Е зменшується тканинне дихання, активується процес перекисного окиснення ліпідів, порушуються практично всі види обміну речовин, виникають дистрофічні зміни.

Добова потреба дорослої людини в вітаміні Е становить 12–15 МО, для дітей — 5–12 МО. Токофероли містяться в зелених листках салату, петрушки.

13.2. Водорозчинні вітаміни

13.2.1. Авітаміноз С (скорбут, цинга)

Вітамін С — аскорбінова кислота — протицинготний фактор. Одним із проявів гіповітамінозу С є геморагічний діатез (цинга). Найбільш рання ознака захворювання — розрихлення ясен, кровотеча при легкій травмі, розвиток гінгівіту, зуби починають хитатися і можуть випадати. Виникає також крововилив у волосяні фолікули гомілок,

стегон і передпліч. Шкіра стає шершавою і сухою. При тяжкій формі гіповітамінозу м'язи при пальпації болючі внаслідок крововиливу, в тому числі під надкістницю і періартикулярні тканини колінних і гомілкостопних суглобів, що призводить до обмеження рухливості в суглобах нижніх кінцівок. У найбільш тяжких випадках можуть розвиватися крововиливи в перикард, плівру, шлунково-кишкові, маточні кровотечі, а також гіпохромна анемія.

Патогенез цинги може бути представлений такими механізмами:

1. Порушенням окиснювально-відновних процесів у пентозному циклі, яке пояснюються тим, що аскорбінова кислота та її дегідроформа утворюють окиснювально-відновну систему. В пентозному циклі аскорбінова кислота є переносником водню. Вона легко окиснюється, віддаючи два атоми водню. Дегідрокарбонова кислота, що утворилася, легко відновлюється за рахунок окиснення інших сполук.

2. Гіпофункцією надниркової залози. Відомо, що аскорбінова кислота пов'язана безпосередньо з обмінними процесами в клітинах надниркової залози. Зменшення її вмісту в даній залозі свідчить про низьку функціональну здатність надниркової залози.

3. Падінням активності деяких ферментів, частково гексокінази. Це призводить до затримки всмоктування вуглеводів із кишечнику, ускладнення відкладання глікогену в печінці, що може викликати спочатку гіперглікемію, а потім гіпоглікемію. Замість глікогену в печінці може відкладатися жир, а потім розвивається жирова інфільтрація печінки.

4. Гальмуванням синтезу білків та посиленням їх розпаду. Це викликає:

— виникнення дистрофічних змін в організмі, слабкість серцевих м'язів;

— гальмування активності остеобластів; у результаті затримується утворення білкової кісткової матриці і, як наслідок, порушуються процеси окостеніння;

— зменшення вироблення антитіл і, як наслідок, зменшення стійкості організму до інфекції;

— порушення утворення колагену з проколагену, що призводить до зменшення еластичності судинних стінок, збільшення їх проникності, кровотечі та набрякання, загоєння ран затягується.

Таким чином, клінічна картина цинги пов'язана з порушенням імунної й ендокринної систем. Відбуваються розлади й у всіх видах обміну речовин.

Добова потреба у вітаміні С дорослих становить 70–100 мг, дітей — 30–70 мг. Вітамін С міститься в овочах і фруктах.

Як правило, відзначається легкий перебіг захворювання, що характеризується розрихленням і кровотечею ясен, крововиливами в фолікули, швидким утомленням і зниженням працездатності.

Діагноз підтверджують тести на судинну проникність і крихкість: проба з щипком Левде — Кончаловського. В діагностично складних випадках визначають у крові вміст аскорбінової кислоти. Скорбут слід відрізняти від інших видів геморагійних діатезів.

Лікування легких форм захворювання полягає в дотриманості дієти, яка містить продукти, багаті на вітамін С. В інших випадках його призначають у дозі 500–1500 мг/доб, в тому числі парентерально.

Як засіб для профілактики скорбуту необхідно кожен день уживати продукти, багаті на вітамін С (не менше 100 мг на добу вітаміну С).

13.2.2. Авітаміноз B_1 (хвороба бері-бері)

Вітамін B_1 (тіамін, аневрин) — протиневритний фактор. Бері-бері належить до захворювань, які виникають унаслідок недостатнього надходження в організм або порушення утилізації вітаміну B_1. Для берібері характерна класична тріада: поліневрити, м'язова атрофія й ураження серцево-судинної системи. Захворювання найчастіше зустрічається в Південно-Східній Азії, серед населення, яке вживає в їжу шліфований рис, бідний на вітаміни групи B_1.

Розрізняють екзогенну і ендогенну форми захворювання.

Екзогенна форма бері-бері зустрічається серед населення, яке харчується шліфованим рисом, а також при незбалансованому харчуванні, при виключенні з раціону хліба із борошна грубого помолу (житній, сірий, пшеничний), бобів, крупи та інших продуктів.

Ендогенна форма виникає при порушенні всмоктування, засвоєння або підвищеному використанні вітаміну B_1, що відзначається внаслідок використання деяких антибіотиків і сульфаніламідів, впливу лужих розчинів, уживання продуктів, які містять тіаміназу. Як завжди, спостерігається різке виснаження, набряки, серце розширене за рахунок правих відділів, збільшується гіпофіз, надниркова і щитовидна залози. При мікроскопії виявляється жирова дистрофія міокарда, його серозний набряк, дегенеративні зміни в ЦНС із розпадом аксонів нервових волокон і їх мієлінових оболонок.

За клінічними проявами розрізняють три форми хвороби.

Гостра, або волога, форма проходить із власним набряклим синдромом і ураженням серцево-судинної системи.

Перебіг сухої, або атрофічної, форми тривалий, причому провідним є ураження ЦНС із паралічами, парезами та атрофією м'язів (власне — нижніх кінцівок).

Найбільш тяжко і злоякісно перебігає дитяча форма бері-бері.

На початку захворювання з'являється слабкість, біль у голові, втомлюваність, безсоння, задишка і порушення серцевого ритму. Потім виникає тяжкість і слабкість у ногах, утома під час ходіння, кульгання і судоми. Відзначаються парестезії і зменшення чутливості пальців ніг і стоп (так звані паперові підошви), навколо пупка і передпліччя. Під час пальпації відзначається різкий біль нервового стовбура, м'язів, їх тістоподібний характер. Розвиваються парези та паралічі з атрофією м'язів, спочатку нижніх кінцівок, а потім верхніх. Під час ходіння хворий на бері-бері спочатку наступає на пальці і зовнішній край стопи і лише потім на п'ятку; часто, в задавнених випадках, під час ходіння використовують милиці. При ураженні м'язів і нервових стовбурів рук характерним є звисання пальців на долоні, а кисті — на передпліччя.

При бері-бері розвивається картина кардіоміопатії: відзначається кардіомегалія з розширенням і гіпертрофією спочатку правих, а потім лівих відділів серця, тахікардія і збільшення хвилинного об'єму, зменшення діастолічного артеріального тиску. Прослуховуються систолічний і пресистолічний шуми і тони серця на великих судинах. На ЕКГ відзначаються скорочення інтервалу P-Q і зменшення вольтажу зубця Т у стандартних відводах, набряклий синдром, зумовлений як обмінними порушеннями, так і серцевою недостатністю. Нерідко з'являються ознаки ураження шлунково-кишкового тракту (зменшення апетиту, печія, нудота, блювання, запори), розвивається кахексія. Відзначається порушення зору: зменшення гостроти, амбліопія, центральна скотома, звуження поля зору.

Для сухої форми характерне частіше за все ураження ЦНС: від легких порушень психіки (збудженість, дратівливість, апатія) до тяжких паралічей.

При вологій формі в клінічній картині превалюють симптоми ураження серцево-судинної системи.

Розрізняють дві злоякісні форми бері-бері: *блискавичну* (кардинальну) форму і *мозкову* (коматозну) з геморагічним поліенцефалітом, які швидко закінчуються смертю хворого.

У дититни клінічні симптоми хвороби з'являються в перші місяці життя під час годування молоком матері, хворої на бері-бері. Розпізнати захворювання у дитини при відсутності ознак хвороби у матері складно. Частіше за все помічають анорексію і похудання. Відзначається похолодання кінцівок, тяжке дихання, осиплість голосу або афонія, приступоподібні болі, які заставляють дитину приймати необхідне положення. Далі приєднуються серцево-судинні розлади, властиві цьому захворюванню, хоча набряки, як правило, не встигають роз-

виватися. Інколи спостерігається руховий неспокій, ригідність тильних м'язів, м'язові спазми, параліч очного нерва, що закінчується настанням сонливості і коматозним станом.

В останній час для біохімічної діагностики бері-бері в незрозумілих випадках визначають вміст тіаміну в добовій сечі (у здорових повинен перевищувати 100 мг), тіаміндифосфату в еритроцитах, піровиноградної кислоти в плазмі крові (при захворюванні перевищує 0,01 г/л). Широко відомий тест зі введенням тіаміну, який викликає зникання вказаних вище симптомів.

В основі патогенезу бері-бері лежать ферментативні порушення. Вітамін B_1 у вигляді тіаміндифосфату входить до складу ферментних форм. При дефіциті тіаміну виникає недостатність піруватдегідрогенази, кетоглутаратдегідрогенази, транскетолази, які беруть участь в окиснювальному декарбоксилюванні піровиноградної кислоти, альфа-кетоглутарової кислоти, а транскаталаза бере участь в активації пентозного циклу. Порушення цих процесів призводять до зупинення утворення макроергійних фосфатних сполук у вигляді АТФ, КФ та ін.

Добова потреба у вітаміні B_1 для дорослих становить 1,3–2,5 мг, дітей — 0,3–1,7 мг. Вітамін B_1 міститься в хлібі з борошна грубого помолу, свинині, молоці.

Лікування при гострих формах бері-бері повинно починатися із парентерального введення тіаміну по 30–50 мг в день протягом 2–3 тижнів із наступним зменшенням дози до 10–20 мг/доб парантерально або перорально. Для грудних дітей лікування починається з парентерального введення 10 мг препарату в той же термін, а згодом дозу зменшують до 5 мг/доб.

Специфічної терапії серцевої недостатності не існує, тому що серцеві глюкозиди не дають ефекту, а діуретична дія салуретиків (фуросемід, урегіт, тіазидові похідні) частіше за все знижена. Для збудження дихального центру використовують кордіамін або еуфілін внутрішньовенно або стрихнін у клізмі. Найбільш стійкими і такими, що повільно піддаються лікуванню, є нервові розлади.

Профілактика бері-бері полягає у використанні продуктів, багатих на тіамін. Особливо важливо, щоб вміст тіаміну в молоці матері становив 0,1–0,2 мг/л; при його зменшенні або клінічних ознаках гіповітамінозу необхідно призначати вітамін B_1.

13.2.3. Гіповітаміноз B_2

Вітамін B_2 (рибофлавін) — ростовий фактор. Дефіцит рибофлавіну в досліді на щурах призводив до затримки росту, випадіння волосся,

захворювання очей із свербежем та світлобоязню. Язик стає шершавим, пурпурно-червоним, у куточках рота з'являються мокнучі тріщини (ангулярний стоматит), кератоз, що виникає при гіповітамінозі B_2, переходить у дерматит. З'являються трофічні язви, кровотеча із кишечнику з виразковим колітом, відзначаються слабкість, загальний занепад сил.

Добова потреба в вітаміні B_2 дорослих становить 1,5–3 мг, дітей — 0,4–2 мг. Вітамін B_2 міститься у всіх зелених рослинах, печінці, дріжджах, пшеничних зернах, молоці, курячих яйцях.

13.2.4. Авітаміноз РР

Вітамін РР (нікотинова кислота) — антипелагрічний фактор. При дефіциті вітаміну РР виникає пелагра (від італ. шерехата шкіра) (рис. І). Для цієї хвороби характерна така тріада:

— дерматит (пелагроїдні зміни шкіри);

— ураження травного тракту (діарея);

— порушення психіки (деменція).

Основні причини пелагри:

1. Елементарна недостатність вітаміну РР. У людей пелагра найчастіше зустрічається при однорідному харчуванні кукурудзою, шліфованим рисом, вареним горохом, сухарями та іншими продуктами з низьким вмістом триптофану, з якого синтезується нікотинова кислота. У дослідах близьке до людської пелагри захворювання «чорний язик» було знайдено у собак, мавп, поросят.

2. Порушення синтезу нікотинової кислоти в організмі людини і тварин. Виникнення ендогенного РР-гіповітамінозу пов'язують із такими факторами:

— дефіцитом фосфопіридоксалю, коли порушується обмін триптофану і гальмується синтез нікотинової кислоти;

— відсутністю субстратів загального ферменту, який каталізує синтез нікотинової кислоти.

Основне значення нікотинової кислоти для організму полягає в тому, що вона входить до складу аденіннуклеотидів, які необхідні у процесах переносу водню з субстрату на флавінові ферменти. При дефіциті вітаміну РР гальмується перший етап в окиснювально-відновних процесах — утворення АТФ. Порушення процесів окиснювального фосфорилування призводить до трофічного розладу організму. В результаті з'являються функціональні зрушення в нервовій системі, пелагроїдні зміни шкіри, ураження слизової оболонки травного тракту, виникає діарея.

Добова потреба дорослих у нікотиновій кислоті дорівнює 14–28 мг, дітей — 4–19 мг. Основним джерелом нікотинової кислоти є продукти тваринного походження (м'ясо домашньої птиці, телятина, яловичина, печінка, нирки), рисові висівки, пшеничні зародки.

13.2.5. Гіповітаміноз B_6

Вітамін B_6 — піридоксаль, піридоксин. Фосфопіридоксаль — коферментна форма вітаміну B_6. Дефіцит вітаміну B_6 призводить до зміни функції нервової системи (підвищена збудженість, епілепсія) і пелагроїдними змінами шкіри через порушення синтезу нікотинової кислоти із триптофану і виникнення дефіциту мієліну.

Вітамін B_6 бере участь в обміні речовин у вигляді фосфоперидоксалю в таких процесах:

— переамінування, бо фосфопіридоксаль є активною групою трансаміназ;

— декарбоксилювання, тому що ця реакція відбувається лише за участі фосфопіридоксалю.

Внаслідок відсутності фосфопіридоксалю процеси переамінування і декарбоксилювання порушуються. Це призводить до зміни обміну багатьох амінокислот, наприклад глутамінової, триптофану, серину та ін.

Глутамінова кислота — результат переамінування в організмі інших амінокислот із α-кетоглутаровою кислотою. При декарбоксилюванні глутамінової кислоти утворюється γ-аміномасляна кислота, яка вкрай необхідна для життєдіяльності нервової системи. У випадку зменшення вмісту α-аміномасляної кислоти в мозковій тканині спостерігаються психічні розлади (маніакально-депресивний стан), виникають судоми. Дефіцит цієї кислоти можливий при гіповітамінозі B_6 унаслідок порушення декарбоксилювання глутамінової кислоти, а також утворення її в процесі переамінування.

В процесі переамінування γ-аміномасляної кислоти утворюється янтарний напівальдегід, який окиснюється в янтарну кислоту — субстрат лимоннокислого циклу. Глутамінова і γ-аміномасляна кислоти, янтарний напівальдегід — необхідні субстрати тканинного дихання мозку. Вони сприяють окиснювальному фосфорилуванню у мітохондріях мозку. При дефіциті фосфоперидоксалю дихальний коефіцієнт знижується, зменшується потреба кисню, пригнічується синтез амінокислот.

Перетворення триптофану в нікотинову кислоту відбувається за рахунок фосфоперидоксалю в процесі переамінування. Відсутність фосфопіридоксалю в активній групі трансаміназ призводить до порушення синтезу нікотинової кислоти і, як наслідок, до виникнення пелагри.

Крім того, утворюються проміжні продукти: ксантуренова, оксіантранілова кислоти та ін. Остання заважає утворенню інсуліну і призводить до розвитку цукрового діабету, під час якого відзначається підвищене виділення ксантуренової кислоти з сечею. У зв'язку з цим вітамін B_6 також використовується для лікування цукрового діабету.

Дослідно встановлено, що оксіантранілова кислота сприяє виникненню раку сечового міхура у мишей. Накопичення оксіантранілової кислоти в організмі також пов'язане з порушенням синтезу нікотинової кислоти, що призводить до розвитку пелагри. При дефіциті вітаміну B_6 гальмується секреція ендокринних залоз (щитовидна залоза, статева залоза), припиняється сперматогенез.

Добова потреба дорослих у вітаміні B_6 — 1,5–3 мг, дітей — 0,4–2 мг. Піридоксаль міститься в багатьох продуктах рослинного і тваринного походження (сухі дріжджі, пшеничні висівки, ячмінь, риба, горіхи, яловичина, яйця, молоко та ін.).

13.2.6. Гіповітаміноз B_{12}

Дефіцит вітаміну B_{12} (ціанокобаламіну) виникає внаслідок недостатнього потрапляння в організм продуктів тваринного походження, які містять цей вітамін, та внаслідок порушення утворення фактора Кастла, який продукується обкладними клітинами шлунка, при захворюванні шлунка. При гітовітамінозі B_{12} спостерігається анемія, яка характеризується різким зменшенням кількості еритроцитів у периферійній крові, мегалобластичним типом кровотворення.

Вітамін B_{12} бере участь у синтезі нуклеїнових кислот, у вуглеводному обміні. Він відновлює рибонуклеозиди до відповідних дезоксирибонуклеотидів.

Добова потреба дорослих у вітаміні B_{12} — 3 мг, дітей — 0,3–3 мг. Основним джерелом вітаміну B_{12} є м'ясо та риба.

13.2.7. Гіповітаміноз B_9

При недостатній кількості вітаміну B_9 (птероілглутамінової, або фолієвої кислоти) в організмі курчат, а також мавп та інших тварин порушується утворення еритроцитів, виникає мегалоцитарна анемія. Розвиток мегалоцитарної анемії пояснюється тим, що синтез гелоглобіну при недостатній кількості фолієвої кислоти менш загальмований, ніж процес утворення еритроцитів. У зв'язку з цим у крові з'являються еритроцити з високим вмістом гемоглобіну. Внаслідок чого кольоровий показник стає вищим за одиницю. В крові з'являються мегалоцитарні форми еритроцитів. Одночасно при дефіциті фолієвої кислоти відзначається лейкопенія.

У наш час відомо, що фолієва кислота активує синтез нуклеїнових кислот. Вона сприяє відновленню холіну і метіоніну в організмі. Однак остаточно патогенез розладів, які виникають при недостатній кількості фолієвої кислоти, не виявлений.

Добова потреба у вітаміні B_9 дорослих — 0,2 мг, дітей — 0,04–0,2 мг, вагітних і годуючих матерів — 0,6 мг. Фолієва кислота міститься в печінці, нирках, зелених листках рослин.

13.2.8. Гіповітаміноз B_3

Вітамін B_3 — пантотенова кислота. Гіповітаміноз B_3 виникає внаслідок порушення всмоктування пантотенової кислоти в кишечнику при надмірному руйнуванні її протеолітичними ферментами. У людини дефіцит пантотенової кислоти виявляється своєрідним синдромом «печінням у стопах», апатією, парестезією в руках, порушенням секретної функції шлунка. Описані порушення, пов'язані з тим, що пантотенова кислота входить до складу ацетилкоензиму А, який здійснює реакцію ацетилювання в окиснювальному перетворенні піровиноградної кислоти. При дефіциті пантотенової кислоти відбувається розпад білків, жирів та вуглеводів. Унаслідок зменшення анаболічних процесів виникають трофічні розлади.

Пантотенова кислота широко розповсюджена в природі, вона знаходиться у всіх тканинах як тваринного, так і рослинного походження, наприклад, багато її в матковому молоці бджіл (до 50 мг %).

Добова потреба вітаміну B_3 дорослої людини — близько 10 мг.

13.2.9. Гіповітаміноз Н

Вітамін Н (біотин) — антисеборейний фактор. При недостатності біотину у тварин і птахів (олені, курчата) мають місце порушення росту, нервово-трофічних процесів, ліпідного обміну. У людини відзначаються себорея, дерматит. Дефіцит біотину виникає внаслідок прийому з їжею великої кількості сирих яєць. Це пояснюється тим, що в сирому яйці міститься білок авідин, який міцно з'єднує біотин їжі і заважає його всмоктуванню.

В основі патогенезу біотинової недостатності лежить порушення жирового і вуглеводного обміну, утворення АТФ. Основними ланками цих порушень при дефіциті біотину є:

— зменшення активності ферменту карбоксилази ацил-КоА, що блокує перехід малоніл-КоА в продукти його метаболізму, і, як наслідок, зменшення синтезу жирів;

— гальмування включання піровиноградної кислоти в цикл Кребса.

Базисні поняття (визначення)

Анаболізм — ферментативний синтез компонентів клітини, відповідальних за утворення енергії.

Асиміляція — засвоєння організмом поживних речовин, які потрапляють іззовні.

Гіповітаміноз — недостатній вміст або потрапляння в організм вітамінів.

Гіпервітаміноз — надлишок вмісту або потрапляння в організм вітамінів.

Дисиміляція — розщеплення, розпад складних органічних сполук, які входять до складу органів і тканин.

Катаболізм — ферментативне розщеплення органічних речовин, які утворюють тканини організму і потрапляють з їжею, з виділенням енергії.

Метаболізм — обмін речовин в організмі.

Глава 14
ГІПОКСІЯ

Гіпоксія (кисневе голодування) *— типовий патофізіологічний процес, який виникає внаслідок недостатнього постачання тканин киснем або порушення використання його тканинами.*

В залежності від причин розрізняють гіпоксію, яка викликана зменшенням парціального тиску кисню у повітрі, яке вдихається, і гіпоксію, яка зумовлена патологічними процесами в організмі.

Гіпоксія, викликана зменшенням парціального тиску кисню у повітрі, яке вдихається, називається ***гіпоксичною***, або ***екзогенною***. Вона може виникати при стратосферних польотах у негерметизованій кабіні і при відсутності (або пошкодженні) кисневого живлення, при прориві рудникого газу в штрек шахти і витісненні ним повітря; при порушенні подання кисню в скафандр водолаза; при потраплянні неадаптованої людини на високогор'я та в деяких інших подібних ситуаціях.

Виділяють дві нозологічні форми екзогенної гіпоксії: *висотну* і *гірську хвороби*.

14.1. Висотна хвороба

Висотна хвороба отримала свою назву у зв'язку з тим, що люди зіткнулися з нею перш за все при освоєнні стратосфери, хоча такий самий стан виникає й у земних, точніше в підземних, умовах, коли парціальний тиск кисню зменшується внаслідок прориву рудникого газу і витіснення ним повітря, яким дихають люди, що працюють в шахті. Те саме може статися і при підводних роботах, якщо порушується подання кисню у водолазний скафандр. У всіх цих випадках вміст парціального тиску кисню в повітрі, яким дихають, зменшується, і виникає екзогенна гіпоксія, яка відрізняється стрімким розвитком (гостра або навіть блискавична гіпоксія, що призводить до летального кінця протягом декількох хвилин).

Від кисневого голодування страдає перш за все центральна нервова система. В перші секунди появи гіпоксії внаслідок порушення найбільш чутливого до різних впливів на ЦНС процесу внутрішнього

гальмування у людини виникає ейфорія, яка проявляється різким збудженням, відчуттям немотивованої радості і втратою критичного становлення до своїх дій. Саме останнім пояснюються відомі факти при виконанні пілотами субстратосферних польотів: ввід літака у штопор, продовження набирання висоти замість зменшення і т. д. Короткочасна ейфорія змінюється глибоким гальмуванням, яке швидко настає, людина непритомніє, що в екстремальних умовах (в яких, як завжди, і виникає висотна хвороба) призводить його до швидкої загибелі. Боротьба з висотною хворобою полягає в ліквідації ситуації, яка призвела до зменшення парціального тиску кисню у повітрі, яке вдихається (негайне вдихання кисню, термінова посадка літального апарата, виведення на поверхню шахтарів і т. д.). У тяжких випадках слід провести додаткову кисневу терапію.

14.2. Гірська хвороба

Гірська хвороба розвивається у більшості малотренованих, і особливо у астенічних, людей, які постійно проживають на рівнині та рідко піднімаються в гори.

Перша згадка про гірську хворобу зустрічається в історичних хроніках, пов'язаних із захворюванням іспанців південноамериканського континенту. Після захвату Перу іспанські конквістадори змушені були перенести столицю нової провінції із високогірної Джауї у розташовану на рівнині Ліму, оскільки іспанське населення Джауї не давало потомства і вимирало. І лише через декілька десятиріч, протягом яких європейці періодично підіймались у гори із наступним поверненням на рівнину, відбулася адаптація, й у Джауї в сім'ї вихідців з Європи народилася дитина.

В цей час Акоста (1590) дав перший опис гірської хвороби. Подорожуючи в Перуанських Андах, він відзначав у себе і своїх супутників на висоті 4500 м розвиток хворобливого стану і пов'язував його із розрідженням повітрям унаслідок загального зменшення атмосферного тиску. І тільки майже через півтора століття, в 1786 р., Соссюр, який зазнав гірської хвороби при сходженні на Монблан, пояснив її виникнення недостатністю кисню і підтвердив тим самим гіпотезу Акоста.

Установити гірський поріг прояву перших ознак гірської хвороби доволі тяжко, оскільки на це впливають різні фактори.

По-перше, для розвитку гірської хвороби істотне значення мають різні кліматичні особливості високогір'я: вітер, сонячна радіація, високий перепад денних і нічних температур, низька абсолютна вологість повітря, наявність снігу і т. д. Різне співвідношення цих факторів у тих чи інших географічних районах призводить до того, що один і той са-

мий симптомокомплекс у більшості людей виникає на Кавказі і в Альпах на висоті 3000 м, в Андах — на висоті 4000 м, у Гімалаях — на висоті 7000 м.

По-друге, у різних людей існує надмірно висока варіабельність індивідуальної чутливості до висотної нестачі кисню, яка залежить від статі, конституційного типу, ступеня тренованості, колись набутих «висотних навичок», фізичного і психічного стану.

По-третє, безсумнівне значення має і виконання важкої фізичної роботи, яка сприяє появі ознак гірської хвороби на менших висотах.

По-четверте, на розвиток гірської хвороби істотно впливає швидкість набору висоти: чим швидше відбувається підйом, тим нижче висотний поріг.

Однак, незважаючи на труднощі, які перелічені у визначенні висотного порогу, можна вважати, що висота вище 4500 м — це той рівень, при якому гірська хвороба розвивається у більшості людей, хоча в окремих індивідуумів перші ознаки цього захворювання можуть спостерігатися вже на висоті 1600–2000 м.

14.2.1. Етіологія гірської хвороби

Етіологічним фактором гірської хвороби є зменшення парціального тиску кисню у повітрі, яке вдихається, звідси — зменшення насиченості артеріальної крові O_2.

14.2.2. Патогенез гірської хвороби

Перенесення кров'ю кисню — один із найважливіших процесів життєдіяльності організму. Кисень транспортується кров'ю в гемоглобінозв'язаній формі, тому ступінь насичення гемоглобіну киснем являє собою надто важливий фактор у забезпеченні останнім тканин. Ступінь оксигенізації гемоглобіну знаходиться у прямій залежності від pO_2 повітря, яке вдихається, якщо парціальний тиск кисню зменшується в міру збільшення висоти над рівнем моря.

Необхідно, однак, враховувати, що між величиною парціального тиску кисню у повітрі, яке вдихається, і насиченням гемоглобіну киснем немає прямої залежності. Це виходить із S-подібної кривої дисоціації оксигемоглобіну, у зв'язку з чим падіння парціального тиску кисню з 100–105 до 80–85 мм рт. ст. незначно впливає на насичення гемоглобіну киснем. Тому на висоті 1000–1200 м кисневе забезпечення тканин в умовах спокою практично не змінюється. Однак на висоті 2000 м і більше відбувається прогресивне зменшення насичення гемоглобіну киснем, і знову, завдяки S-подібному характеру кривої дисоціації оксигемоглобіну, зменшення парціального тиску кисню в аль-

веолярному повітрі в 2–2,5 рази (висота 4000–4500 м) призводить до зменшення насиченості крові киснем лише на 15–20 %, що певною мірою компенсується пристосувальними реакціями дихальної та серцево-судинної систем. Висота ж у 6000 м є критичним порогом, оскільки зменшення в цьому випадку оксигемоглобіну до 64 % не може бути повністю компенсованим адаптаційними процесами, які розвиваються в організмі.

Однак патогенетичні механізми гірської хвороби не вичерпуються тільки зменшенням насиченості крові киснем. Одним із важливих факторів її патогенезу є зменшення парціального тиску вуглекислого газу (pCO_2) у венозній крові в міру зменшення висоти.

В основі цього явища лежить **гіпервентиляція легень** — одна з основних і найбільш ранніх адаптаційних реакцій організму при підйомі на висоту.

Гіпервентиляція супроводжується збільшенням хвилинного об'єму дихання внаслідок збільшення частоти і глибини дихальних рухів. Вона являє собою рефлекторну реакцію дихального центру на подразнення аортних і каротидних хеморецепторів зниженим вмістом кисню в артеріальній крові. Ця рефлекторна стимуляція дихання, яка є компенсаторною реакцією організму на гіпоксію, призводить до посилення виділення легенями вуглекислого газу і виникнення дихального алкалозу.

Крім того, при підйомі на висоту виявляється зменшення артеріально-венозної різниці крові за киснем, до того ж не тільки за рахунок зменшення pO_2 в артеріальній крові, а й у зв'язку з підвищенням парціального тиску кисню у венозній.

Цей феномен може бути пояснений двома механізмами. Перший механізм полягає в тому, що зменшення парціального тиску вуглекислого газу в артеріальній крові погіршує віддачу кисню тканинам. Другий — зумовлений своєрідним гістотоксичним ефектом, який проявляється в зменшенні здатності тканин утилізувати кисень, що призводить до розвитку тканинної гіпоксії.

Таким чином, головними патогенетичними механізмами гірської хвороби є зменшення парціального тиску кисню і вуглекислого газу в артеріальній крові, викликані цим порушення кислотно-лужного стану і розвиток гістотоксичного ефекту зі зміною здатності тканин утилізувати кисень.

При гірський хворобі спостерігається перебіг в *гострій*, *підгострій* і *хронічній* формах.

Вся симптоматика гострої гірської хвороби найбільш виражена протягом перших двох днів підйому в гори й у наступні 2–4 доби по-

ступово ослаблюється, що пов'язано із включенням у процес деяких потужних пристосовувальних і компенсаторних механізмів.

Гостра форма гірської хвороби спостерігається при швидкому переміщенні неакліматизованих людей на велику висоту, тобто при підйомі в гори за допомогою авіації, автомобільного транспорту або спеціальних підйомників. У більшості людей на висоті 3000 м і більше з'являються виражені ознаки хвороби. На висоті 4000 м 40–50 % людей тимчасово повністю втрачають працездатність, а в інших — вона зменшується.

Гостра форма гірської хвороби, як правило, починається не зразу після швидкого підйому в гори, а через декілька годин (наприклад, через 6–12 год на висоті 4000 м). Вона відзначається різною психічною і неврологічною симптоматикою, головним болем, задишкою при фізичних зусиллях, збліденням шкірних покривів з ціанозом губ, нігтьового ложа, зниженням працездатності, розладом сну, нудотою, блювотою, втратою апетиту. Характерним діагностичним тестом на гірську хворобу є зміна почерку, що свідчить про порушення тонкого рухового диференціювання м'язової діяльності.

14.2.3. Ознаки гірської хвороби

Постійними симптомами гострої гірської хвороби є головний біль, який має перш за все судинний генез. Розширення мозкових судин і розтягання їх стінок унаслідок підвищеного кровонаповнення, будучи компенсаторною реакцією на гіпоксію, викликає покращення кровозабезпечення головного мозку. Це призводить, з одного боку, до збільшення об'єму мозку і його механічного здавлювання в тісній черепній коробці, а з другої — до підвищення проникності стінок судин і підвищення тиску спинномозкової рідини. Саме тому механічне здавлювання скроневих артерій, яке зменшує приплив крові до мозку, призводить у деяких випадках до зменшення або зникнення головного болю.

Другим вираженим симптомом гострої гірської хвороби є різке тахіпное при найменшому фізичному напруженні, яке часто супроводжується порушенням ритму дихання. У важких випадках відзначається поява періодичного дихання, яке свідчить про виражене зменшення збудженості дихального центру. Найбільш інтенсивно ці порушення проявляються під час сну, у зв'язку з чим після нічного сну, який супроводжується порушеннями ритму серця, ступінь насиченості гемоглобіну киснем зменшується. Тому і симптоми гострої гірської хвороби більшою мірою виражені в ранкові години, ніж у вечірні.

Посилення гіпоксії вночі призводить до порушення сну і появи тривожних сновидінь.

Переключення на дихання чистим киснем під час гострої гірської хвороби швидко нормалізує дихання. Такий же ефект дає і додавання 2–3 % вуглекислого газу до повітря, яке вдихається, що попереджає розвиток періодичного дихання під час нічного сну.

Гіпоксія і гіпокапнія призводять також до порушення апетиту, нудоти, блювоти, оскільки алкалоз, який розвивається при гірській хворобі, збуджує блювальний центр. Додавання вуглекислоти в дихальну суміш може значно ослабити ці прояви.

До можливих ускладнень гірської хвороби належать крововиливи (особливо часто — в сітківку ока) і тромбоз судин, які зумовлюють поліцитемію і зменшення об'єму плазми крові, а також зміни судин при гіпоксії. Описані випадки виникнення тромбоемболій судин мозку й інфаркту легень при сходженні альпіністів на висоту 6000–8000 м без використання кисневих приладів.

Одним із частих ускладнень гірської хвороби може бути і правошлуночкова недостатність серця, викликана високою гіпертензією в судинах легень. Це ускладнення розвивається частіше за все після тривалого перебування в умовах високогір'я і пов'язане з підвищенням опору легеневих судин на прекапілярному рівні внаслідок потовщення м'язового пласта в дрібних легеневих артеріях і мускуляризації легеневих артерій.

14.3. Гіпоксія, зумовлена патологічними процесами в організмі

Гіпоксія, зумовлена патологічними процесами в організмі, поділяється на дихальну, кров'яну, циркуляторну, тканинну, змішану (І.Р. Петров, 1949).

Дихальна, або *респіраторна, гіпоксія* виникає при захворюваннях легень унаслідок порушення зовнішнього дихання, при якому страждає оксигенація артеріальної крові, при порушеннях функції дихального центру — при деяких отруєнях, інфекційних процесах — при зниженні альвеомерної вентиляції, кровопостачання легенів або дифузії газів.

Кров'яну, або *гемічну, гіпоксію* викликають гострі та хронічні кровотечі, анемії, отруєння окисом вуглецю і нітритами. Гемічна гіпоксія поділяється на анемічну і гіпоксію внаслідок інактивації гемоглобіну.

В патологічних умовах можливе утворення таких сполук гемоглобіну, які не можуть виконувати дихальну функцію. Такими є карбоксигемоглобін — сполука гемоглобіну з окисом вуглецю (CO). Спорідненність гемоглобіну з CO в 300 разів вище, ніж з киснем, що зумовлює високу отруєність чадним газом: отруєння настає при дуже

малих концентраціях СО в повітрі. При цьому інактивується не тільки гемоглобін, а й залізовмісні ферменти. Часткова заміна гемоглобіну на карбоксигемоглобін не тільки зменшує його кількість, здатну переносити кисень, а й ускладнює дисоціацію гемоглобіну, який залишається, та віддавання кисню тканинам. Крива дисоціації оксигемоглобіну зміщується вліво. Тому інактивація 50 % гемоглобіну при перетворенні його в карбоксигемоглобін супроводжується більш тяжкою гіпоксією, ніж нестача 50 % гемоглобіну при анеміїї. Ускладнюючою стає і та обставина, що при отруєнні СО не відбувається рефлекторної стимуляції дихання, тому що парціальний тиск кисню в крові залишається незмінним. Спорідненність СО з гемоглобіном зменшується при підвищенні температури і під дією світла, а також при збільшенні концентрації СО в крові. Це стало причиною для використання карбогену для лікування людей, які отруїлися окисом вуглецю. При отруєнні нітритами, аніліном утворюється метгемоглобін. Метгемоглобін відрізняється від гемоглобіну і оксигемоглобіну наявністю у складі гематривалентного заліза і він так само, як карбоксигемоглобін, не здатний до перенесення кисню.

До метгемоглобіноутворювачів належать:

— нітросполуки (окиси азоту, неорганічні нітрати і нітрити, органічні нітросполуки);

— аміносполуки — анілін і його похідні у складі чорнил, гідроксаламін, фенілгідразин та ін.;

— різні барвники, наприклад, метиленовий синій;

— окисники — бертолетова сіль, перманганат калію, червона кривава сіль та ін.;

— лікарські препарати — новокаїн, аспірин, фенацетин, сульфаніламіди, ПАСК та ін.

Метгемоглобіноутворювачі можуть чинити безпосередню пригнічуючу дію на тканинне дихання, розмежування окиснення і фосфорилювання. Утворення метгемоглобіну полегшується при зменшенні активності метгемоглобінредуктази в еритроцитах, а також при наявності в них гемоглобіну М.

Утворення метгемоглобіну не лише зменшує кисневий вміст крові, але й різко зменшує здатність оксигемоглобіну, який залишився, віддавати кисень тканинам. Унаслідок цього артеріальна дисоціація оксигемоглобіну зрушується вліво. Таким чином, є значна подібність механізмів розвитку гіпоксії при отруєнні СО і метгемоглобіноутворювачами. Ознаки гіпоксії виявляються при перетворенні в метгемоглобін 20–50 % гемоглобіну. Перетворення в метгемоглобін 75 % гемоглобіну стає смертельним.

При метгемоглобінемії відбувається спонтанна деметгемоглобінізація завдяки активації редуктазної системи еритроцитів і накопиченню кислих продуктів. Цей процес прискорюється при дії аскорбінової кислоти і глутатіону.

При тяжкому отруєнні СО і метгемоглобіноутворювачами лікувального ефекту може надати обмінне переливання крові, гіпербарична оксигенація і вдихання чистого кисню.

Циркуляторна гіпоксія виникає при захворюванні серця і кров'яних судин і зумовлена, в основному, зменшенням хвилинного об'єму серця і сповільненням течії крові. При судинній недостатності (шок, колапс) причиною недостатнього доступу кисню до тканин є зменшення об'єму циркулюючої крові.

Тканинна, або *гістотоксична, гіпоксія* являє собою порушення в системі утилізації кисню, викликане отруєнням деякими отрутами, авітамінозами і деякими видами гормональної недостатності. При цьому виді гіпоксії страждає біологічне окиснення на тлі достатнього постачання тканинам кисню.

Причинами тканинної гіпоксії є: інактивація дихальних ферментів (цитохромоксидази під дією ціанідів, клітинних дегідрогеназ під дією ефіру, уретану, алкоголю, барбітуратів та інших речовин); порушення синтезу дихальних ферментів при дефіциті вітамінів B_1, B_2, PP, пантотенової кислоти, зменшення процесів окиснення і фосфорилування при дії розмежувальних факторів (отруєнні нітратами, мікробними токсинами, тироїдними гормонами та ін.); порушення мітохондрій іонізуючою радіацією, продуктами перикисного окиснення ліпідів, токсично діючими метаболітами при уремії, кахексії, тяжких інфекціях. Гістотоксична гіпоксія може розвиватися також при отруєнні ендотоксинами.

При тканинній гіпоксії, зумовленій розмежуванням процесів окиснення і фосфорилування, потреба в кисні у тканин може зростати, однак превалююча кількість утворюваної енергії розсіюється у вигляді теплоти і не може використовуватися для потреб клітини. Синтез макроенергетичних сполук зменшений і не покриває потреб тканин, вони знаходяться в такому стані, як при кисневій недостатності. Напруження кисню і процент оксигемоглобіну в артеріальній крові нормальні, а у венозній крові — підвищене. Артеріовенозна різниця вмісту кисню зменшується внаслідок зменшення утилізації кисню тканинами; ціаноз не розвивається.

Змішана гіпоксія характеризується одночасним порушенням функцій двох або трьох органів, які забезпечують постачання кисню тканинам. Наприклад, при травматичному шоку одночасно із змен-

шенням об'єму циркулюючої крові (циркуляторна гіпоксія) дихання стає частішим і поверхневим (дихальна гіпоксія), внаслідок чого порушується газообмін в альвеолах. Якщо при шоку поряд із травмою є втрата крові, виникає кров'яна гіпоксія. Гіпоксія навантаження розвивається на тлі достатнього або навіть підвищеного забезпечення тканин киснем. Однак підвищене функціонування органа і значно збільшена потреба в кисні можуть призвести до неадекватного кисневого забезпечення і розвитку метаболічних порушень, характерних для справжньої кисневої недостатності. Прикладом можуть бути надмірні навантаження в спорті, інтенсивна праця. Гостра гіпоксія виникає надзвичайно швидко і може бути викликана вдиханням таких фізіологічно інертних газів, як азот, метан, гелій. Експериментальні тварини під час дихання цими газами гинуть через 45–80 с, якщо не поновлюється постачання кисню.

Хронічна гіпоксія виникає при захворюваннях крові, серцевій і дихальній недостатності, після тривалого перебування високо в горах під впливом неодноразового перебування в умовах недостатнього постачання кисню.

14.4. Компенсаторно-пристосувальні механізми гіпоксії

Збільшення легеневої вентиляції відбувається внаслідок рефлекторного збудження дихального центру імпульсами з хеморецепторів судинного русла, головним чином синокаротидною і аортальною зонами, які, як правило, реагують на зміни хімічного складу і, в першу чергу, на накопичення вуглекислоти та іонів водню.

При гіпоксії також спостерігається ***мобілізація функції системи кровообігу*,** спрямована на посилення доставки кисню тканинам (гіперфункція серця, збільшення швидкості кровообігу, розкривання нефункційних капілярних судин). Не менш важливою характеристикою кровообігу в умовах гіпоксії є перерозподіл крові в бік переважно кровозабезпечення життєво важливих органів і підтримки оптимального кровообігу в легенях, серці, головному мозку внаслідок зменшення кровообігу шкіри, селезінки, м'язів, кишок, які за даних умов є депо крові. Підвищення кількості еритроцитів і гемоглобіну збільшує кисневу ємність крові. Викид крові із депо може забезпечити екстремальне, але довготривале пристосування до гіпоксії.

При більш тривалій гіпоксії **посилюється еритропоез** у кістковому мозку, про що свідчить поява ретикулоцитів в крові, збільшення кількості мітозів у нормобластах і гіперплазія кісткового мозку. Стимуляторами еритропоезу при гіпоксії стають еритропоетини нирок.

Вони стимулюють проліферацію клітин еритробластичного ряду кісткового мозку.

Зміни кривої дисоціації оксигемоглобіну. При гіпоксії підвищується здатність молекули гемоглобіну приєднувати кисень у легенях і віддавати його тканинам. Зсув кривої дисоціації в області верхньої інфлексії вліво свідчить про підвищення здатності Hb вбирати кисень при більш низькому парціальному тиску його в повітрі, що вдихається.

Зміщення вправо в ділянці нижньої інфлексії вказує на зменшення спорідненості Hb з киснем при низьких значеннях pO_2, тобто в тканинах. При цьому тканини можуть отримувати більше кисню з крові.

Механізми адаптації до гіпоксії. В системах, відповідальних за транспорт кисню, розвиваються явища гіпертрофії і гіперплазії. Збільшується маса дихальних м'язів, легеневих альвеол, міокарда, нейронів дихального центру; посилюється кровозабезпечення цих органів за рахунок збільшення кількості функціонуючих капілярних судин і їх гіпертрофії (збільшення діаметра і довжини). Гіперплазію кісткового мозку також можна розглядати як пластичне забезпечення гіперфункції системи крові.

Адаптаційні зміни в системі утилізації кисню:

— посилення здатності тканинних ферментів утилізувати кисень, підтримувати достатньо високий рівень окиснювальних процесів і здійснювати всупереч гіпоксемії нормальний синтез АТФ;

— більш ефективне використання енергії окиснювальних процесів (так, у тканині головного мозку встановлено підвищення інтенсивності окиснювального фосфорилування внаслідок великого сполучення цього процесу з окисненням);

— посилення процесів безкисневого визволення енергії за допомогою гліколізу (останній активується продуктами розпаду АТФ і вивільненням інгібуючого впливу АТФ на головні ферменти гліколізу).

Патологічні зміни при гіпоксії. Порушення, які характерні для гіпоксії, виникають при недостатності кисню або виснаженні пристосувальних механізмів, які не перекривають гіпоксії; розвивається кисневa недостатність.

Нестача кисню в організмі призводить до порушення обміну речовин та накопичення продуктів неповного окиснення (молочна кислота, ацетон, оцтова та β-гідромасляна кислота), що спричинює розвиток метаболічного ацидозу. Поява продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) — один з найважливіших факторів гіпоксичного ушкодження клітин.

Накопичуються проміжні продукти білкового обміну: збільшується вміст аміаку, знижується вміст глютаміну, порушується обмін фосфо-

протеїдів і фосфоліпідів, установлюється негативний азотистий баланс, знижуються синтетичні процеси. Порушується обмін електролітів: знижується кількість внутрішньоклітинного калію, накопичуються іони кальцію. Спостерігається порушення синтезу медіаторів нервової системи.

Внаслідок біохімічних порушень виникають структурні зміни у клітині: зменшення pH у кислий бік призводить до ушкодження мембрани лізосом із виходом активних протеолітичних ферментів, які руйнують клітинні структури, зокрема мітохондрії, ядра.

Порушення в органах та системах. Першими ознаками кисневого голодування організму є порушення нервової діяльності: виникає ейфорія, яка характеризується емоційним та руховим збудженням, неадекватністю поведінки. При тривалій гіпоксії розвивається гальмування, порушується рефлекторна діяльність, регуляція дихання і кровообігу. Втрата свідомості і судоми є складними симптомами тяжкого перебігу гіпоксії.

За чутливістю до кисневого голодування на другому місті — серцевий м'яз. Порушення збудливості, провідності, скорочення міокарда проявляються аритмією та тахікардією. Зменшення тонусу судин, недостатність серця внаслідок порушення судинорухового центру призводять до загальних порушень кровообігу і гіпотензії.

Порушення зовнішнього дихання полягає в розладі легеневої вентиляції, спостерігається періодичне дихання Чейн — Стокса. Особливе значення має розвиток застійних явищ у легенях, при цьому потовщується альвеолярно-капілярна мембрана, розвивається фіброзна тканина, погіршується дифузія кисню.

З боку інших систем спостерігається зниження секреції та рухової діяльності шлунка, кишок, підшлункової залози; первинна поліурія змінюється порушенням фільтрації нирок; у тяжких випадках порушується терморегуляція, внаслідок чого знижується температура тіла. Кора надниркових залоз характеризується виснаженням функції.

Загальні принципи лікування гіпоксії. Велике значення мають заходи, спрямовані на корекцію патологічних порушень при гіпоксії, на знешкодження токсичних продуктів анаеробного обміну. Зараз виявлено понад 150 речовин, які мають антигіпоксичні властивості, але різні за спрямованістю біологічної дії (аміназин, апресин, індерал, барбаміл, дигоксин, анаболічні стероїди, різні препарати з лікарських рослин, вітаміни та інші фармакологічні засоби).

Всі протигіпоксичні препарати поділяють на такі групи:

— засоби, які покращують постачання кисню до тканин організму або внаслідок збільшення легеневої вентиляції, об'ємної швидкості

кровотоку, кількості ретикулоцитів, еритроцитів і гемоглобіну в периферичній крові, або внаслідок підвищення дисоціації оксигемоглобіну;

— речовини, які підвищують стійкість тканин організму до кисневої недостатності шляхом зменшення витрати енергетичних ресурсів;

— сполуки, які сприяють утворенню енергії, тобто призводять до корекції порушеного тканинного дихання, біологічного окиснення, окиснювального фосфорилування і підвищують активність глікогенолізу;

— препарати, які нейтралізують продукти декомпенсованого метаболічного ацидозу, нормалізують обмін електролітів і функцію клітинних мембран.

Здатність до перенесення гіпоксії можливо підвищити штучно. Перший спосіб полягає в зменшенні реактивності організму і його потреб в кисні (наркоз, гіпотермія), другий — у тренуванні, зміцненні і більш повному розвитку пристосувальних реакцій в умовах барокамери або високогір'я. М.М. Сиротинін розробив метод ступінчастої акліматизації до високогірного клімату. Тренування до гіпоксії підвищує стійкість організму не тільки до даної дії, але й до багатьох інших несприятливих факторів, частково до фізичного навантаження, зміни температури зовнішнього середовища, інфекції, отруєння, впливу прискорення.

Базисні поняття (визначення)

Гіпоксія — зменшення вмісту кисню в тканинах; кисневе голодування; порушення утилізації кисню тканинами.

Гіпоксемія — нестача кисню в крові.

Утилізація — використання, вживання з користю.

Ейфорія — стан підвищено-веселого настрою.

Розділ III

ПАТОЛОГІЧНА ФІЗІОЛОГІЯ ОРГАНІВ ТА СИСТЕМ

Глава 15

ПАТОЛОГІЧНА ФІЗІОЛОГІЯ СИСТЕМИ КРОВІ

Система крові включає в себе: кров, яка знаходиться в судинах; кровотворні органи, де відбувається формування та дозрівання формених елементів; органи, в яких кров руйнується. Патологічні зрушення в системі крові виявляються при морфологічних і функціональних порушеннях в органах, які беруть участь у процесах гемопоезу і кроворуйнування, а також при розладі їх регуляції в результаті прямої дії на кров різноманітних ушкоджуючих факторів, деяких інфекційних захворювань і власне хворобах системи крові. Загальна кількість крові дорослої людини становить: у чоловіків — 5,2 л, у жінок — 3,9 л (близько 6–7,5 % маси тіла), більша частина якої знаходиться в циркуляції (3,5–4 л), меньша — в депонованому стані. Периферична кров складається із форменних елементів (еритроцити, тромбоцити, лейкоцити) і рідкої частини — плазми в співвідношенні 45:55.

15.1. Зміни об'єму циркулюючої крові

Загальний об'єм крові є важливим показником гемодинаміки. У нормі об'єм крові становить 6–8 % маси тіла. При різних патологічних порушеннях можуть бути зміни загального об'єму крові у вигляді його зменшення (гіповолемія) та збільшення (гіперволемія) у порівнянні з нормою (нормоволемія). В залежності від гематокриту виділяють такі різновиди гіпо-, гіпер- і нормоволемії:

— проста;
— олігоцитемічна;
— поліцитемічна.

***Гематокрит** — це число, яке показує співвідношення вмісту еритроцитів до плазми крові. В нормі його рівень становить 0,36–0,48 г/л.*

15.1.1. Гіповолемія

***Гіповолемія (або олігемія)** — зменшення загального об'єму крові.*

Гіповолемія може зустрічається у трьох варіантах.

Гіповолемія проста виникає тоді, коли при зменшенні загального об'єму крові пропорційно зменшується кількість плазми і клітинних елементів. Спостерігається на перших порах після крововтрати.

Гіповолемія олігоцитемічна розвивається при зменшенні об'єму крові, пов'язаному, головним чином, зі зменшенням вмісту еритроцитів. Спостерігається при анеміях, після гострих крововтрат, коли об'єм крові відновлюється за рахунок надходження в судинне русло тканинної рідини (олігоцитемічна нормоволемія).

Гіповолемія поліцитемічна викликана зменшенням загального об'єму крові внаслідок зменшення об'єму її плазми. При цьому має місце відносне збільшення вмісту еритроцитів в 1 мкл, згущення і підвищення в'язкості крові. Розвивається при зневодненні організму (профузні проноси і блювота, інтенсивне потовиділення, опіковий шок та ін.).

15.1.2. Гіперволемія

***Гіперволемія** — збільшення загального об'єму крові.*

Гіперволемія, як і гіповолемія, може бути трьох варіантів.

Гіперволемія проста — збільшення об'єму крові без зміни гематокриту — спостерігається одразу після переливання великої кількості крові, при посиленій фізичній праці, внаслідок потрапляння крові із депо, при високій температурі навколишнього середовища.

Гіперволемія олігоцитемічна — збільшення об'єму крові за рахунок плазми — розвивається при затримці рідини в організмі у зв'язку з за-хворюванням нирок, при введенні більшої, ніж необхідно, кількості кровозамінників.

Гіперволемія поліцитемічна — збільшення об'єму крові внаслідок збільшення кількості еритроцитів — зустрічається при зменшенні атмосферного тиску, при різноманітних захворюваннях, які супроводжуються кисневим голодуванням.

***Нормоволемія** — стан, коли при нормальному загальному об'ємі крові змінюється тільки співвідношення між еритроцитами та плазмою.*

Розрізняють олігоцитемічну і поліцитемічну нормоволемію.

15.1.3. Крововтрата

***Крововтрата** — втрата значної кількості крові із судинного русла.*

Крововтрата характеризується патологічними порушеннями органів та тканин і комплексом компенсаторних реакцій організму, які спрямовані на усунення порушень мікроциркуляції, гіпоксії тканин і метаболічного ацидозу.

Причиною крововтрати можуть стати різні пошкодження цілості судинної стінки (поранення, атеросклероз, пухлини), підвищення проникності судин і зменшення зсілості крові. Основною ланкою патогенезу при крововтраті є зменшення об'єму циркулюючої крові (проста гіповолемія), гіпоксемія і, внаслідок цього, гіпоксія органів і тканин. Гіпоксемія зумовлює розвиток як компенсаторних механізмів, так і патологічних змін.

До компенсаторних реакцій належать: термінові (спазм периферійних судин і перерозподіл крові; викид депонованої крові; рефлекторне прискорення серцевих скорочень і дихання; надходження в кровоносне русло міжтканинної рідини; підвищення активності системи згортання крові) і довготривалі (посилення еритропоезу (формування еритроцитів) і відновлення білкового складу крові внаслідок мобілізації тканинних ресурсів (перші 2–3 дні), а потім — унаслідок посилення синтезу білків в печінці).

Основними клінічними ознаками крововтрати є зростаюча блідість, слабкість, дзвін у вухах, холодний липкий піт, ниткоподібний пульс, низький артеріальний тиск.

Гостра крововтрата до 15–22 % об'єму циркулюючої крові (ОЦК) умовно вважається легкою, до 25–35 % ОЦК — середнього ступеня тяжкості, до 50 % ОЦК — тяжкого.

Раптова втрата 50 % ОЦК є смертельною, а втрата такої ж кількості крові протягом декількох днів може й не призвести до летального кінця, тому що встигають умикатися механізми адаптації.

Смерть настає від паралічу дихального центру і зупинки серця у випадку, коли людина втрачає більше половини об'єму крові.

Втрата понад 30 % крові є критичною і загрожує життю хворого. У цей період може розвиватися гіповолемічний шок.

У залежності від ступеня тяжкості, можна виділити три стадії гіповолемічного шоку: непрогресуючу (компенсовану); прогресуючу; стадію необоротних змін.

Про стадію необоротних змін говорять тоді, коли найбільш енергійні терапевтичні дії не здатні вивести хворого із стану шоку. Зменшення об'єму циркулюючої крові супроводжується негайною активацією компенсаторних механізмів. Відбувається це перш за все за допомогою нервової системи.

Збільшення симпатичного тонусу призводить до посилення тонусу периферійних артеріол, збільшення частоти і сили серцевих скорочень, тонусу вен, стимуляції синтезу і секреції низки гормонів: норадреналіну — мозковою речовиною надниркової залози, реніну юкстагломерулярним апаратом нирок, аргінін-вазопресину (або антидиутетичного гормону) — нейронами гіпоталамуса.

Збільшення тонусу периферійних артеріол (або збільшення тонусу артеріол шкіри і органів черевної порожнини) призводить до збільшення периферичного опору течії крові, що спричиняє повернення до норми середнього кров'яного тиску в аорті. Спазм судин шкіри і внутрішніх органів зумовлений стимуляцією α-адренорецепторів гладкої мускулатури цих судин. Судини серця і головного мозку не мають α-адренорецепторів і тому не відповідають на активацію симпатикуса. Створюються умови, при яких відносно велика частина крові, яка залишилася в організмі, судин життєво важливих органів — серця і головного мозку. Відбувається те, що називають «централізацією кровообігу».

Підвищення тонусу вен супроводжується збільшенням тиску наповнення циркуляторної системи і нормалізацією венозного повернення крові. Відновлення венозного повернення нормалізує хвилинний об'єм крові.

Серед гормональних механізмів компенсації гіповолемії важлива роль належить ренін-ангіотензин-альдостероновій системі.

Розведення крові (гемодилюція) після крововтрати, яке виникає у результаті компенсаторного надходження води в кров'яне русло, виявляється вже через 10–20 хв після кровотечі і досягає максимуму через 24–48 год. Відновлення об'єму циркулюючої крові за рахунок внутрішніх запасів води — досить ефективний механізм компенсації при гострих крововтратах, тому що тяжкість постгеморагічного гіповолемічного шоку визначається не скільки втратою еритроцитів, скільки самою гіповолемією. Особливо небезпечна кровотеча із артерій.

Відомо, що задовільний транспорт кисню може бути забезпечений усього лише половиною нормального об'єму еритроцитів, тоді як зменшення об'єму циркулюючої крові на 1/3 небезпечне для життя. Наявність механізмів, які забезпечують перехід частини води в середину судинного русла, дає можливість самостійного виходу із стану шоку після незначної крововтрати навіть без допомоги лікаря.

Таким чином, гостра гіповолемія супроводжується негайною активацією пресорної системи і перерозподілом крові, активацією механізмів, які перешкоджають утрачанню рідини і сприяють відновленню об'єму циркулюючої крові.

Важлива патогенетична ланка шоку — порушення мікроциркуляції, зменшення хвилинного об'єму серця (ХОС) і тривалий спазм артеріол, що супроводжується ішемією багатьох тканин. У таких тканинах зменшується напруження кисню, збільшується концентрація водневих іонів.

15.2. Патологічна фізіологія системи червоної крові

15.2.1. Якісні та кількісні зміни еритроцитів

У здорових людей кількість еритроцитів, які утворюються в кістковому мозку, дорівнює кількості клітин, які виходять із циркуляції та гемолізуються, у зв'язку з чим рівень їх в крові практично постійний. При різноманітних захворюваннях еритроцитарний баланс може порушуватися, що призводить до збільшення кількості еритроцитів у крові (еритроцитоз) або до її зменшення (анемія). При анеміях у периферійній крові на фіксованих або суправітально забарвлених мазках можуть зустрічатися еритроцити і еритроїдні форми клітин кісткового мозку, які не виділяються у здорових людей (рис. IV). Їх поява свідчить або про компенсаторне посилення еритропоезу, або про порушення дозрівання клітин еритроїдного ряду в кістковому мозку (регенеративні форми еритроцитів), або про дегенеративні зміни еритроцитів, які виникають при дії на організм ушкоджуючих факторів у результаті порушення еритропоезу (дегенеративні форми еритроцитів).

До групи регенеративних форм еритроцитів належать незрілі форми еритропоезу — ядровмісні еритроцити (нормобласти, мегалобласти), еритроцити з залишками ядерної субстанції (тільця Жоллі, кільця Кебота, азурофільна зернистість, азурофільна штрихованість). Цитоплазматичну природу (залишки базофільної субстанції) мають поліхроматофільні еритроцити, ретикулоцити (виявляються на суправітально забарвлених препаратах), базофільна зернистість еритроцитів.

До групи дегенеративних форм еритроцитів належать клітини, змінені за величиною (анізоцитоз), формою (пойкілоцитоз) та з різним вмістом гемоглобіну в еритроцитах (анізохромія), гемоглобінова дегенерація Ерліха, вакуолізація еритроцитів; на суправітально забарвленних мазках в еритроцитах виявляються тільця Гейнца, а також синяво-темні еритроцити—дегенеративна поліхромазія.

Анізоцитоз — наявність у крові еритроцитів різної величини: нормоцитів (7,0–8,0 мкм), мікроцитів (6,9–5,7 мкм), макроцитів (8,1–9,35 мкм), мегалоцитів (10–15 мкм).

Пойкілоцитоз — наявність на мазках крові еритроцитів різної форми: витягнутої, грушеподібної, овальної, веретеноподібної та ін.

Анізохромія — поява гіпохромних і гіперхромних еритроцитів.

Гемоглобінова дегенерація Ерліха — нерівномірний розподіл гемоглобіну в еритроцитах у результаті його коагуляції.

Тільця Гейнца субстанціонально тотожні гемоглобіновій дегенерації Ерліха, але виявляються у вигляді 2–3 блакитних тілець при суправітальному забарвленні мазків крові.

15.2.2. Еритроцитоз

Еритроцитоз *— збільшення вмісту еритроцитів в одиниці об'єму крові.*

Розрізняють **відносний еритроцитоз** — збільшення вмісту еритроцитів і гемоглобіну в одиниці об'єму крові без підвищення їх абсолютної кількості; зустрічається при згущенні крові внаслідок великої втрати рідини, при збільшенні маси циркулюючих еритроцитів за рахунок «викиду» їх із органів-депо.

Абсолютний еритроцитоз — збільшення абсолютної кількості еритроцитів у крові внаслідок підвищення продукції їх в кістковому мозку; спостерігається при еритремії (хвороба Вакеза, справжня поліцитемія), а також при тривалих гіпоксичних станах.

Хвороба Вакеза — захворювання пухлинної природи, характеризується відносно доброякісним перебігом. Джерелом зросту пухлини є клітина — попередниця мієлопоезу, основний субстрат пухлини — еритроцити. Важливою діагностичною ознакою є збільшення маси циркулюючих еритроцитів. Кількість їх у периферійній крові досягає $(6–12)\cdot10^{12}$ г/л, рівень гемоглобіну — 160–200 г/л. Рівень еритроцитозів у крові та мочі, на відміну від симптоматичних еритроцитів, понижений. Зменшується ШОЕ, може з'явитися лейко- і тромбоцитоз, підвищується в'язкість крові.

15.2.3. Анемія

Анемія, або малокрів'я — патологічний стан, який характеризується зменшенням концентрації гемоглобіну і кількості еритроцитів в одиниці об'єму крові.

Причинні фактори анемій — гострі та хронічні кровотечі, інфекції, запалення, інтоксикації (солями важких металів), глистові інвазії, злоякісні новоутворення, авітамінози, захворювання ендокринної системи, нирок, печінки, шлунка, підшлункової залози. Анемії часто розвиваються при променевій хворобі. Крім того, у розвитку анемії відіграють роль патологічна спадковість і порушення імунологічної реактивності організму.

Загальними симптомами для всіх форм анемій, виникнення яких пов'язане з основною ланкою патогенезу малокрів'я — гіпоксемією, є: блідість шкірних покривів і слизових оболонок, задишка, серцебиття, а також скарги на запаморочення, головний біль, шум у вухах, неприємні відчуття в зоні серця, різка загальна слабкість і швидка втомлюваність. У легких випадках малокрів'я загальні симптоми можуть бути відсутніми, бо компенсаторні механізми (посилення еритропоезу,

активація функцій серцево-судинної та дихальної систем) забезпечують фізіологічну потребу тканин у кисні.

Класифікація анемій. Морфологічними критеріями, покладеними в основу класифікації анемій, є величини колірного показника (КП), середнього діаметра еритроцитів (СДЕ) та тип кровотворення.

***Колірний показник** — середній вміст гемоглобіну в кожному еритроциті.*

Він розраховується шляхом ділення кількості гемоглобіну в одиницях Салі на подвоєні перші дві цифри кількості еритроцитів (при їх кількості понад 1 млн). Якщо еритроцитів в крові менш, ніж 1 млн, то ділити необхідно на подвоєну першу цифру їх кількості.

За колірним показником анемії поділяють на *гіпохромні* (КП = 0,8 і нижче), *нормохромні* (КП = 0,9–1,0) і *гіперхромні* (КП вище за 1,0).

За величиною СДЕ розрізняють *мікроцитарні* (СДЕ нижче 7,2 мкм), *нормоцитарні* (СДЕ 7,2–8,0 мкм) і *макроцитарні* (СДЕ вище 8,1 мкм) анемії. До групи макроцитарних анемій належать *мегалоцитарні* (мегалобластичні) анемії, при яких СДЕ перевищує 9,0 мкм.

За типом кровотворення анемії можна розділити на дві групи: з нормобластичним типом кровотворення (нормальний еритропоез: еритробласт →нормобласт →нормобласт базофільний →нормобласт оксифільний →еритроцит) і мегалобластичним типом кровотворення (промегалобласт →мегалобласт базофільний →мегалобласт поліхроматофільний →мегалобласт оксифільний →мегалоцит).

За здатністю кісткового мозку до регенерації розрізняють анемії регенераторні (з достатньою функцією кісткового мозку) і арегенераторні (гіпо- й апластичні) з різким пригніченням процесів еритропоезу.

Показником достатньої регенераторної здатності кісткового мозку є ретикулоцитоз, який розвивається. В нормі на суправітально забарвлених мазках периферійної крові виявляється 5–10 % ретикулоцитів (розрахунок ведеться на 1000 еритроцитів), при анеміях з достатньою функцією кісткового мозку їх кількість може збільшитися до 50–100 % і вище, при арегенераторних анеміях ретикулоцити виявляються у вигляді одиничних екземплярів або ж відсутні взагалі.

За етіопатогенетичними ознаками анемії поділяють на постгеморагічні, які виникають після крововтрат, «дефіцитні», пов'язані з порушенням або повною зупинкою еритропоезу в результаті дефіциту речовин, необхідних для здійснення нормального кровотворення, і гемолітичні, які розвиваються внаслідок підвищеного руйнування (гемолізу) еритроцитів.

Залізодефіцитні анемії становлять до 80–95 % усіх форм малокрів'я. Залізо — життєво необхідний елемент для організму, який бере участь у транспорті кисню, в окиснювально-відновних процесах, імунобіологічних і захисних реакціях, тому що входить до складу групи дихальних ферментів (пероксидази, цитохромоксидази, каталази та ін.). В організмі дорослої людини містяться 3–6 г заліза, 2/3 якого входить до складу гемоглобіну, близько 1 г заліза відкладається у вигляді запасу в печінці, селезінці та кістковому мозку. Дефіцит заліза в організмі розвивається у випадках переважання витрат заліза над процесами його поповнення, в основному при добовій втраті заліза в кількості, яка перевищує 2 мг.

Причини дефіциту заліза в організмі різні:

— підвищене споживання заліза в фізіологічних умовах (період росту, у дівчат — період статевого дозрівання, у жінок — період вагітності та лактації);

— недостатнє надходження заліза з їжею і порушення всмоктування заліза при хронічних ентеритах, поширених резекціях тонкої кишки;

— крововтрати дострокові та повторні при виразковій хворобі шлунка і дванадцитипалої кишки, геморої, пухлинах;

— великі менструальні втрати;

— хронічні інфекції (ревматизм, туберкульоз);

— морфологічні зміни слизової шлунка («есенціальна залізодефіцитна анемія);

— порушення транспорту і депонування заліза (гепатит, цироз печінки);

— незасвоювання заліза організмом (ахлоргідрія, авітаміноз С).

Анемія завжди являє собою частий симптом якогось загального захворювання, й у зв'язку з цим для практичної мети анемії поділяють на гіпо- і гіперхромну, тому що колірний показник автоматично дозволяє спрямувати діагностичний пошук у потрібному напрямку.

Основною ланкою патогенезу є дефіцит ендогенного заліза, який призводить до зменшення його вмісту в сироватці, а потім до зменшення транспорту заліза в кістковий мозок. Еритропоез стає неефективним унаслідок завищеного гемолізу еритроцитів в крові та клітинах кісткового мозку, довготривалість життя еритроцитів скорочується. Картина крові характеризується зменшеним колірним показником (0,5–0,7); зменшенням вмісту гемоглобіну (110 г/л); якісними змінами еритроцитів (гіпохромія, пойкілоцитоз, анізоцитоз, мікроцитоз). Кількість еритроцитів зменшується менше, ніж рівень гемоглобіну, вміст його коливається в межах норми, але при значній крововтраті буває дещо завищеним. Важливою морфологічною ознакою залізоде-

фіцитних анемій є анізоцитоз еритроцитів із переважанням мікроцитів. Вирішальне значення в діагностиці залізодефіцитної анемії мають показники обміну заліза в організмі:

— кількість заліза в сироватці зменшується до 5,4—1,8 мкмоль/л, або 40—30 мкг %, в нормі 12,5—30,4 мкмоль/л, або 70—170 мкг %;

— різко зменшується залізозв'язувальна здатність сироватки (в нормі кількість заліза, яке може зв'язатися з трансферином становить 30,6—84,6 мкмоль/л, або 70—470 мкг %);

— вміст феритину в сироватці крові (за результатами радіоімунологічних методів) зменшується до 1,5 мкг/л (у нормі 120—300 мкг/л);

— рівень депонованого заліза (можна судити на підставі вмісту заліза в добовій сечі після одноразового введення хворому 500 мг десфералу, продукта метаболізму актиноміцетів, який вибірково виводить іон заліза із організму) зменшується до 0,2 мг на добу і менше (в нормі цей показник дорівнює 0,6—1,3 мг заліза).

Клінічні ознаки. У хворих відзначається загальна слабкість, стомлюваність, задишка, блідість шкірних покривів і слизових (інколи з «алебастровим» відтінком, тахікардія, систолічний шум на верхівці серця, зміни на ЕКГ (згладженість зубця Т, зменшення інтервалу QT), розширення меж серця вліво, трофічні розлади (підвищення ламкості нігтів і волосся), підвищення руйнування зубів, порушення смаку (потяг до крейди, землі, сирого м'яса), в тяжких випадках можливе збільшення лімфовузлів, печінки).

При лікуванні необхідно дотримуватися дієти (вживання продуктів, багатих на залізо, білки, вітаміни — печінка, м'ясо, бобові, зелень, яйця), приймати залізовмісні засоби, за показниками — переливання еритроцитарної маси і крові.

Гемолітична анемія розвивається у випадках, коли розпад еритроцитів переважає над їх утворенням. Усі анемії гемолітичного типу поділяють: *за етіологією* — на набуті та спадкові; *за механізмом дії* — на анемії з переважно внутрішньосудинним та анемії з переважно внутрішньоклітинним гемолізом; *за перебігом* — на гострі та хронічні.

Набута гемолітична анемія розвивається при дії на організм гемолітичних отрут (свинцю, фосфору, фенілгідразину, змііної та грибної отрут, миш'якового водню, сапонінів); збудників інфекційних і паразитарних захворювань (β-гемолітичний стрептокок, анаеробні мікроорганізми, малярійні плазмодії); термічних факторів (опікова хвороба); механічної травми (удар); при взаємодії між антигенами еритроцитів та антитілами, при дефіциті глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г-6-ФДГ).

Гемолітична анемія, пов'язана з недостатністю в еритроцитах Г-6-ФДГ, до спадкових ензимопатій (дефіцит ферментів пентозофосфатного циклу, гліколізу, системи глутатіону та ін.). За етіологією її можна розглядати як «дефіцитну», за деякими механізмами розвитку і симптомами — як гемолітичну. Ця анемія цікава тим, що часто зустрічається у народів країн Ближнього та Середнього Сходу, в умовах жаркого і тропічного клімату. Захворювання успадковується за домінантним типом, зчеплене з Х-хромосомою, тобто клінічно найбільш виражено проявляється у чоловіків, а у жінок цей вид анемії спостерігається тільки у випадку гомозиготності. Основною ланкою патогенезу є генетичний дефіцит Г-6-ФДГ в еритроцитах, що призводить до порушення відновлення НАДФ у $НАДФН_2$ (донатор водню). Це, у свою чергу, викликає зменшення утворення відновленого глутатіону і зменшує його здатність усувати окисну дію перекисів, які утворюються при прийманні *ліків-окисників* (протималярійні препарати, хіміопрепарати хінілового ряду, сульфаніламіди, протитуберкульозні засоби — ПАСК-натрій, фтивазид, вітамін К, деякі антипіретики й анальгетики). Ліки-окисники зупиняють перекисне окиснення гемоглобіну і ліпідів мембран еритроцитів, підвищують проникнення мембран, які викликають зрушення іонної рівноваги у клітинах, зменшують осмотичну резистентність еритроцитів і призводять, урешті-решт, до гострого внутрішньосудинного гемолізу еритроцитів. Гострий гемоліз може розвиватися і при частому вживанні в їжу кінських бобів Vicium favum (фавізм — різновид Г-6-ФДГ-дефіцитної анемії, зустрічається в основному в Турції, Іраку, Греції й у деяких інших країнах). Через розповсюдження в період цвітіння бобових рослин в Іраку ця анемія отримала назву «багдадська весняна лихоманка». За етіологією належить до полінозів, оскільки причиною їх виникнення є вдихання пилку бобових рослин. Клінічні ознаки: різкий озноб, підвищення температури (гемолітична лихоманка), жовтяниця, гемоглобінурія і виражена анемія.

Прикладом імуногемолітичної анемії є *гемолітична хвороба новонароджених (еритробластоз плоду),* яка спостерігається не у первістків, а у новонароджених від другої, третьої вагітності (в міру накопичення антирезусних антитіл) резус-негативних жінок.

При резус-конфлікті у плоду відзначається переважно внутрішньоклітинний гемоліз (печінка, селезінка) і частково внутрішньосудинний (унаслідок взаємодії антирезус-антитіл матері з еритроцитами плоду). В результаті відбувається підвищене утворення із гемоглобіну жовчних пігментів, які зумовлюють розвиток ядерної жовтяниці. Як прояв реакції кісткового мозку у відповідь на дуже сильний розпад

еритроцитів, який має місце в організмі плоду, слід розглядати розвиток еритробластозу.

Гемолітична хвороба новонароджених зустрічається інколи при наявності у батьків резус-позитивної крові, але при невідповідності крові матері і плоду за групами системи АВ0, коли через плаценту в кров плоду проходять анти-А або анти-В аглютиніни, які утворились в організмі матері. Прогноз хвороби несприятливий.

Картина крові. Відзначається зменшення кількості еритроцитів і вмісту гемоглобіну у зв'язку з інтенсивністю гемолізу, нормо- або гіпохромія, пойкілоцитоз, анізоцитоз, поява еритробластів і нормобластів.

Клінічні ознаки гемолітичної хвороби новонароджених:

— жовтяниця (жовтушне забарвлення шкіри і слизових), водянка мозку (симптоми ураження нервової системи);

— м'язова гіпертонія, судоми, симптом «сонця, що заходить» та ін.

— гемолітична анемія.

Лікування грунтується на замінному переливанні новонародженому резус-негативної крові з одночасною ексфузією резус-негативної крові, яка вміщує резус-антитіла (в перші 3–5 днів після народження). Годування материнським молоком дозволяється через два тижні після народження (після зникання резус-антитіл із молока) при умові контролю за кров'ю дитини.

Профілактика гемолітичної хвороби новонароджених полягає в проведенні десенсибілізуючої терапії вагітним (уведення антирезусних антитіл, трансплантація клаптика шкіри від резус-позитивного чоловіка за три місяця до народження та ін.).

B_{12}-дефіцитні та фолієводефіцитні анемії. При дефіциті вітаміну B_{12} і фолієвої кислоти мають місце порушення утворення піримідинових або пуринових основ, синтезу ДНК і РНК, розвиваються анемії, які характеризуються наявністю в кістковому мозку мегалобластів. Сполучний дефіцит вітаміну B_{12} і фолієвої кислоти зустрічається рідко, частіше спостерігається ізольований дефіцит вітаміну B_{12}.

Етіологія. Дефіцит вітаміну B_{12} розвивається внаслідок порушення його всмоктування при зменшенні секреції внутрішнього фактора Касла, частіше в результаті атрофії слизової шлунка або в результаті відсутності шлунка (агастричні анемії). У більшості хворих із дефіцитом вітаміну B_{12} виявляють антитіла проти парієтальних клітин слизової шлунка і внутрішнього фактора Касла. B_{12} і фолієводефіцитні стани можуть розвиватися при інвазії широким стьожаком, який поглинає велику кількість вітаміну B_{12}, і при вагітності, порушенні всмоктуавння вітаміну B_{12} в кишках, рідше при недстатньому надходженні з їжею.

Перніціозна анемія (хвороба Адісона — Бірмера), злоякісне малокрів'я — являє собою одну з форм захворювання, пов'язаного з дефіцитом вітаміну B_{12}. Частіш за все розвивається у людей похилого віку.

Розрізняють звичайну форму дорослих і уроджену, яка характеризується ураженням трьох систем: травної (запалення й атрофія сосочків язика, гістамінрезистентна ахілія, пов'язана з глибокою атрофією слизової шлунка, в результаті чого залози дна і тіла шлунка зупиняють вироблення внутрішнього фактора Касла — гастромукопротеїну); нервової (фунікулярний мієлоз — дегенерація задніх і бокових стовпців спинного мозку, порушення шкірної і вібраційної чутливості, м'язово-суглобного відчуття, зміна ахілових, колінних та інших рефлексів); системи крові (гіперхромна анемія, перехід на мегалобластичний тип кровотворення).

Патогенез. Перехід на мегалобластичний тип кровотворення пояснюється різким зменшенням активності B_{12}-залежних ензимів, які беруть участь у метаболізмі фолатів (солі фолієвої кислоти), необхідних для синтезу ДНК. При цьому спостерігається зменшення активності метилтрансферази, яке супроводжується кумуляцією в клітинах неактивного метилтетрагідрофолату і зменшенням синтезу ДНК, що призводить до порушення клітинного поділу або розвитку мегалобластозу (Г.А. Алєксєєв, 1982).

Порушення кровотворення пов'язане із уповільненням темпу мегалобластичного еритропоезу внаслідок подовження часу мітотичного циклу і скорочення кількості мітозів: замість трьох мітозів, властивих нормобластичному еритропоезу, спостерігається один. Період життя еритроцитів скорочується до 30–40 днів (у нормі — 120 днів). Розпад мегалобластів, які не встигли диференціюватися, призводить до того, що процеси кровотворення не компенсують процесів кроворуйнування. Розвивається анемія.

Картина крові. Вміст еритроцитів і гемоглобіну зменшений, відзначається гіперхромія (колірний показник — 1,2–1,5), макроцитоз, пойкілоцитоз, поява в еритроцитах включень у вигляді кілець Кебота, тілець Жоллі, поява мегалобластів і мегалоцитів. Спостерігається помірна лейкопенія з нейтропенією, зустрічається гіперсегментовані нейтрофіли (зрушення вправо), рідко — гігантські форми нейтрофілів. Кількість тромбоцитів зменшена, частина їх представлена великими формами кров'яних пластинок.

Клінічні ознаки. Основними є: загальна слабкість, запаморочення, головний біль, задишка і серцебиття під час руху, нудота, жар у язиці, пронос, різка блідість шкіри з лимонно-жовтим відтінком, пастозність обличчя, систолічний шум на верхівці серця.

Класичний симптом — глосит Хантера (запалення язика) — характеризується появою гіперемії біля країв і на кінчику язика, супроводжується відчуттям жару і болю, в подальшому розвивається атрофія сосочків язика і він стає «лакованим».

Відзначається шлункова ахілія і збільшення печінки.

Лікування полягає в призначенні парентерально вітаміну B_{12} і фолієвої кислоти (замісний вид терапії), печінкових екстрактів для внутрішньом'язового введення (антианемін, камполон, сирепар), переливання крові, пересадки кісткового мозку та ін.

Пероральне введення вітаміну B_{12} не ефективне, оскільки головною причиною розвитку даних анемій є дефіцит вітаміну B_{12} унаслідок порушення його засвоєння в кишках.

На Африканському континенті мегалобластична анемія (B_{12}- і фолієводефіцитна) характерна для більш сухих, прохолодних районів, залізодефіцитна — для жарких південних, хоча обидва типи, інколи в сполученні, можна знайти в одній і тій самій області. Причини залізодефіцитності в тропічних країнах не зовсім зрозумілі, тому що ознаки різкого дефіциту заліза в їжі відсутні. Можуть відігравати роль такі фактори, як порушення всмоктування заліза, надмірна його втрата з потом, крововтрати внаслідок анкілостомозів, дефіцит білка в дієті (кількісний і якісний). Таким чином, дефіцитні анемії стають однією із важливих проблем тропічної медицини.

Мегалобластична анемія часто розвивається в період вагітності й лактації у дуже молодих жінок. В основі її етіології та патогенезу лежить дефіцит зовнішнього фактора кровотворення (частіше фолієвої кислоти).

Гемолітичні анемії в тропічних країнах представлені, головним чином, гемоглобінопатіями, однак зустрічаються також спадковий мікро-сфероцитоз, овалоцитоз і гемолітичні епізоди на грунті спадкового дефіциту ферменту Г-6-ФДГ. Набуті аутоімунні гемолітичні анемії зустрічаються рідко.

Народи Середземномор'я страждають на таласемію, яку так і називають — «середземноморська анемія». Причиною її розвитку є порушення швидкості синтезу α-, β- або γ-ланцюга нормального гемоглобіну. До підвищеного гемолізу призводять утворені в надлишку β-ланцюги, які вступають в сполуки з SH-групами мембрани і підвищують її проникність.

Розгорнута картина тяжкої гемолітичної анемії виникає при гомозиготному успадкуванні порушення синтезу β-ланцюгів (хвороба Кулі). Гастромукопротеїн — внутрішній антианемічний фактор Касла, а вітамін B_{12}, який вводиться ззовні, — зовнішній фактор Касла.

Базисні поняття (визначення)

Гіпоксемія — зменшений вміст кисню в крові.
Гемодилюція — розведення крові після крововтрати.
Гемоліз — порушення еритроцитів.

15.3. Патологічна фізіологія системи білої крові

Різноманітні за етіологією захворювання часто супроводжуються змінами з боку системи білої крові як кількісного, так і якісного характеру.

Кількісні зміни виявляються у вигляді лейкоцитозу, лейкопенії і зміни лейкоцитарної формули.

15.3.1. Лейкоцитоз

Лейкоцитоз *— збільшення загальної кількості лейкоцитів в одиниці об'єму крові відносно меж фізіологічної норми (понад 9,0× 10^9/л).*

Лейкоцитози бувають фізіологічними й патологічними. За фізіологічних умов — це травний, міогенний лейкоцитоз, лейкоцитоз новонароджених та у пізні строки вагітності.

Патологічний лейкоцитоз виникає у результаті гіперпластичної реакції мієлоїдної або лімфоїдної тканини на інфекційні, хімічні, фізичні фактори, а також ендогенні продукти проміжного обміну при розпаді тканин. Окрім того, він може бути зумовлений перерозподілом крові (шок, агонія, епілепсія та ін.).

Певну роль у розвитку лейкоцитозу відіграють порушення нейрогуморальної регуляції лейкопоезу. Відомо, що подразнення кори головного мозку, смугастого тіла та сірого бугра призводять до нейтрофільного лейкоцитозу зі зрушенням вліво. Кількість лейкоцитів збільшується під впливом адреналіну та кортикостероїдів. На розвиток лейкоцитозу впливають особливі гуморальні речовини — лейкопоетини, вміст у крові яких підвищується під час різних, у тому числі запальних, процесів.

Лейкоцитарна формула *— це відсоткове відношення окремих форм лейкоцитів до їх загальної кількості.*

Зміна загальної кількості лейкоцитів, як правило, поєднується з абсолютною або відносною зміною співвідношення окремих форм лейкоцитів, що дозволяє говорити про нейтрофільоз, еозинофілію, базофілію, лімфо- і моноцитоз.

Нейтрофільний лейкоцитоз (нейтрофільоз) спостерігається при гнійно-септичних захворюваннях (абсцес, пневмонія, апендицит), отруєнні чадним газом, уведенні чужорідного білка, при розпаді й не-

крозі тканин (гангрена, інфаркт міокарда), різноманітних впливах на ЦНС (травма, наркоз, крововилив), на першій стадії променевої хвороби.

У 1930 р. голландський гематолог Пельгер виявив родинний варіант лейкоцитозу. Цікавою особливістю цього лейкоцитозу є відсутність статевого хроматину в нейтрофілах у жінок — носіїв цієї аномалії. Пельгерівський лейкоцитоз є родинним захворюванням, успадкування відбувається за домінантним типом і зустрічається приблизно у одного з 1000 осіб (Кассирский И.А., Алексеев Г.А. Клиническая гематология. М., 1970). Генотипічний характер пельгерівського лейкоцитозу є настільки достовірним, що визначення цієї аномалії (у периферійній крові можуть знаходитися особливі нейтрофіли або з несегментованим ядром, що має форму еліпса, боба або нирки, або з ядром, що складається з двох сегментів, з'єднаних тонкою перетинкою, що має форму «гирі» або «арахісу») використовується у судово-медичній практиці при визначенні батьківства.

Еозинофільний лейкоцитоз (еозинофілія) виникає під час алергічних станів, гельмінтозів, гіпофункції кори надниркових залоз.

Базофільний лейкоцитоз зустрічається відносно рідко під час гемофілії, хронічного мієлолейкозу.

Лімфоцитоз спостерігається під час туберкульозу, сифілісу, епідпаротиту, коклюшу, лімфолейкозу.

Моноцитоз, що свідчить про подразнення системи мононуклеарних фагоцитів, відзначається при хронічних інфекціях, малярії, інфекційному мононуклеозі, при захворюванні на кір.

15.3.2. Лейкопенія

***Лейкопенія** — зменшення кількості лейкоцитів в одиниці об'єму крові відносно меж фізіологічної норми (нижче 5,0× 10^9/л).*

Розрізняють лейкопенії **фізіологічні** (наприклад, харчова або перерозподільна, коли лейкоцити, що здійснюють процеси внутрішньоклітинного травлення, накопичуються у великій кількості в судинах тонких кишок — перерозподільний лейкоцитоз — і відповідно їх кількість зменшується в периферійній крові — перерозподільна лейкопенія) і **патологічні.**

Лейкопенія може відбуватися як рівномірно, так і з переважним зниженням будь-якої із форм. Зменшення загальної кількості лейкоцитів виникає у відповідь на вплив вірусів (грип, кір, краснуха), під час прийому препаратів (сульфаніламідів, амідопірину, левоміцетину), при отруєнні бензолом, токсинами злаків, під впливом іонізуючої радіації, анафілактичного шоку, апластичної анемії й т. д.

Фактори, що названі вище, часто призводять до нейтропенії, однак вона може мати й спадково-родинний характер унаслідок генетичного дефекту утворення нейтрофілів.

Еозинопенія спостерігається в перші дня після інфаркту міокарда, під час стресу чи введення кортикотропіну.

Лімфопенія характерна для міліарного туберкульозу, лімфогранулематозу, променевої хвороби.

Моноцитопенія відзначається при тяжких септичних захворюваннях.

Незважаючи на різноманітність причин, що викликають лейкопенії, в основі їх розвитку лежать такі механізми: порушення утворення й диференціації лейкоцитів; пригнічення лейкопоезу; посилене руйнування лейкоцитів у крові та кістковому мозку; перерозподіл лейкоцитів у судинному руслі; посилена еміграція їх до запаленої тканини і на поверхню слизових оболонок.

15.3.3. Якісні зміни лейкоцитів

Якісні зміни лейкоцитів розподіляють на *регенеративні* (що в нормі спостерігаються лише в кістковому мозку) і *дегенеративні* (деструктивно змінені) форми.

Ознаки дегенерації: анізоцитоз, поява в цитоплазмі крапельок жиру, тілець Князькова — Деле (базофільно забарвлених грудочок цитоплазми), зникнення звичайної зернистості, пікнозу, або набрякання ядра, його гіперсегментація, а також невідповідність ступеню дозрівання ядра, зморщування всієї клітини, лейколіз.

Агранулоцитоз — клініко-гематологічний синдром, під час якого різко зменшується кількість зернистих лейкоцитів (гранулоцитів) у периферійній крові в результаті мієлотоксичного або імунного ураження.

15.3.4. Лейкоз

***Лейкоз** (синоніми: лейкемія, білокрів'я) — це системне захворювання крові пухлинної природи, основою якого є первинна патологія родоначальних клітин кровотворення, що супроводжується порушенням процесів їх проліферації й диференціації, та виникнення клонів пухлинних клітин.*

Усі лейкози об'єднують терміном «гемобластози».

Етіологія лейкозів досі точно не встановлена. Про пухлинну природу лейкозів свідчать загальні закономірності, що об'єднують лейкози та пухлини: порушення здатності клітин до диференціації; морфологічна анаплазія клітин; загальні етіологічні фактори, що сприяють розвитку лейкозів і пухлин та ін.

Зараз вже накопичені переконливі дані щодо факторів, які спроможні викликати лейкоз. До них належать: іонізуюча радіація збільшення захворюваності серед населення Японії після ядерного вибуху в Хіросімі та Нагасакі); онкогенні віруси, що належать до С-типу РНК-вмісних вірусів; канцерогенні речовини (поліциклічні ароматичні вуглеводні, азотосполуки, бензол, смоли, деякі лікарські препарати — цитостатики, левоміцетин); генетичні особливості кровотворення (родинний лейкоз, хромосомні аномалії під час хвороби Дауна, синдромах Клайнфельтера, Шершевського — Тернера).

Патогенез. Відомі такі теорії походження лейкозів: радіаційна теорія хімічного лейкогенезу, вірусна теорія, генетична (мутаційно-клонова).

Згідно з мутаційно-клоновою теорією, лейкозогенний фактор впливає на організм і спричиняє мутацію однієї з молодих клітин кровотворної системи (найчастіше 2–3 класу сучасної схеми кровотворення): мутильована клітина починає безмежне розмноження і створює клон собі подібних нащадків (моноклонова стадія), котрі потрапляють до крові. Швидке зростання лейкозних клітин призводить до метастазування в усій системі крові, у тому числі й у кровотворних органах, де виникають нові мутації, що дають початок появі нових клонів (поліклонова стадія). Пухлина набуває злоякісного характеру. В організмі розвиваються патологічні зміни (з'являються лейкозні інфільтрати в кістковому мозку, печінці, селезінці, лімфатичних вузлах, які складаються з незрілих клітин відповідного ростка кровотворення). Внаслідок того, що лейкоцити незрілі, вони втрачають свою фагоцитарну функцію, а імунокомпетентні клітини не продукують антитіл. Організм стає імунологічно беззахисним, що призводить до приєднання вторинних запальних процесів.

За патогенетичним принципом, виходячи з особливостей морфологічної характеристики лейкозних клітин, лейкози поділяють на *гострі* та *хронічні*.

До гострих лейкозів належать пухлини з повною зупинкою диференціації родоначальних кровотворних клітин на будь-якому рівні дозрівання.

До групи хронічних лейкозів входять пухлини з частковою затримкою дозрівання клітин та накопиченням клітин певного ступеня зрілості.

Початкова стадія гострого лейкозу характеризується слабкістю, зниженою працездатністю, появою болів у м'язах, кістках, суглобах (ревматоїдна маска), потім приєднуються ангіна, запалення слизової оболонки рота, пневмонія, гарячка. У розгорнутій стадії захворюван-

ня провідними симптомами є геморагічний синдром, виразково-некротичний, септичний, анемічний, спленомегалічний в різних комбінаціях. Можливі ураження легень, нирок, печінки, шлунка й кишок, дистрофія міокарда з ознаками недостатності кровообігу, симптоми ураження нервової системи, шкіри і т. д.

Гематологічна картина в розгорнутій стадії захворювання характеризується класичною тріадою: лейкоцитозом; появою в крові великої кількості бластних клітин з так званим «лейкемічним провалом», коли в периферійній крові переважають бластні клітини, є невелика кількість зрілих лейкоцитів і практично відсутні проміжні форми дозрівання, вже на ранніх стадіях хвороби спостерігається нормохромна анемія й тромбоцитопенія, які розвиваються (внаслідок лейкемічної трансформації кровотворення пригнічується нормальний гемопоез).

Сьогодні у деяких випадках можливе досягнення стадії повної клініко-гематологічної ремісії, коли відсутні зміни в периферійній крові, а в пунктаті кісткового мозку знаходяться не більше, ніж 5 % бластних клітин на тлі задовільного загального стану.

Лікування гострого лейкозу комплексне: кортикостероїдні гормони; цитостатичні засоби; переливання крові; антибіотики; вітаміни; анаболічні засоби; пересадження кісткового мозку.

При хронічному мієлолейкозі у лейкограмі збільшується кількість нейтрофільних гранулоцитів зі зрушенням вліво до мієлоцитів та одиничних мієлобластів. У термінальній стадії настає бластний криз, під час якого різко зростає кількість бластних клітин — мієлобластів, потім недиференційованих бластів. Хронічний лімфолейкоз характеризується лімфоцитозом — 80–90 % лімфоцитів переважно зрілих (частіше зустрічається лімфоцитарний варіант лейкозу), але присутні одиничні пролімфоцити й лімфобласти. Для лікування використовують цитостатики, кортикостероїди, променеву й вітамінну терапію, загальнозміцнююче лікування.

Загальні порушення в організмі при лейкозах виявляються у вигляді таких синдромів: анемічного, геморагічного, інфекційного, метастатичного й інтоксикаційного.

Анемічний синдром пов'язаний з пригніченням еритроїдного ростка кісткового мозку.

Геморагічний синдром (кровотечі з ясен, носа, кишок; можливі крововиливи до життєво важливих органів) зумовлений зниженням продукції тромбоцитів.

Інфекційний синдром. Його причиною є функціональна неповноцінність лейкемічних (лейкозних) лейкоцитів (зниження здатності до фагоцитозу; порушення ферментного гомеостазу; пригнічення синтезу антитіл у лімфоцитах і т. д.).

Метастатичний синдром виявляється порушенням функції різних органів і систем унаслідок появи в них лейкемічних інфільтратів.

Інтоксикаційний синдром пов'язаний із наповненням організму нуклеопротеїдами, що утворюються при розпаді (загибелі) лейкемічних клітин.

Цитостатичні лікарські засоби, що використовують в терапії лейкозів, можуть спричиняти цілий комплекс побічних ефектів з боку нормальних органів і систем організму, які об'єднують терміном «цитостатична хвороба». Особливо високу чутливість до токсичної дії протилейкозних препаратів виявляють нормальні системи клітин, що швидко поновлюються: кістковий мозок, лімфоїдні органи, епітелій шлунково-кишкового тракту, шкіра, волосяні фолікули, тканини репродуктивних органів, що активно проліферують.

У зв'язку з цим під впливом терапії, що застосовується, клінічні й морфологічні прояви того чи іншого виду лейкозу можуть істотно змінюватися.

Причинами смерті при лейкозах є різке малокрів'я й тяжка загальна інтоксикація, ураження життєво важливих органів (лейкозна інфільтрація, обширні крововиливи). Безпосередньою причиною смерті хворих можуть стати інфекційні ускладнення (пневмонії, сепсис, перитоніт), тому що у хворих на лейкози різко знижений імунний захист.

15.3.5. Лейкемоїдні реакції

Лейкемоїдні реакції *— зміни в крові й органах кровотворення, що нагадують лейкоз та інші пухлини системи кровотворення, але завжди мають реактивний і часто тимчасовий характер і не трансформуються в пухлину, яку вони нагадують.*

Серед причин виділяють вірусні інфекції (краснуха, грип), інфекційні хвороби (інфекційний мононуклеоз, крупозна пневмонія), гострий імунний гемоліз, іонізуюча радіація, злоякісні новоутворення, екзогенні й ендогенні інтоксикації й т. д.

Отже, лейкемоїдна реакція — лише симптом основного захворювання.

Під дією етіологічних факторів відбувається порушення лейкопоезу реактивного характеру: порушується дозрівання лейкоцитів, і до периферійної крові надходять незрілі форми лейкоцитів на тлі збільшення загальної кількості лейкоцитів.

У перебігу лейкемоїдних реакцій виділяють три фази: виражена лейкемоїдна реакція, фаза спаду лейкемоїдної реакції, фаза нормалізації зі слідовими реакціями.

Базисні поняття (визначення)

Лейколіз — руйнування лейкоцитів.

Лейкемічний провал — про нього говорять тоді, коли в периферійній крові переважають бластні клітини, присутня невелика кількість зрілих лейкоцитів і практично відсутні проміжні форми дозрівання.

Лейкопенія — зменшення загальної кількості лейкоцитів (нижче за $5{,}0 \times 10^9$/л).

Пікноз — набрякання ядра.

15.4. Патологічна фізіологія системи згортання та протизгортання крові

Порушення системи гемостазу є провідним механізмом виникнення гемокоагуляційних синдромів і захворювань.

Гемостаз — сукупність біологічних процесів, що беруть участь у підтримці цілісності стінок кровоносних судин і рідкого стану крові та забезпечують запобігання й купірування кровотеч. Ця патологія проявляється або підвищеною кровоточивістю (прояв геморагічного діатезу), або підвищеним тромбоутворенням.

Геморагічний діатез — збірне поняття, що об'єднує групу різних за своєю природою захворювань, відмінною ознакою яких є кровоточивість, тобто тимчасова або постійна, набута або уроджена схильність організму до повторних кровотеч, які настають як самостійно, так і під впливом незначних травм (за Г.А. Олєксєєвим, 1970).

15.4.1. Класифікація геморагічних діатезів

У наш час загальноприйнятою є патогенетична класифікація геморагічних діатезів, згідно з якою їх розподіляють на три групи:

1. Геморагічні діатези, що зумовлені порушенням згортання крові, коагулопатії:

— порушення I фази згортання, що зумовлене порушенням тромбопластиноутворення (гемофілія А, В, С);

— порушення II фази згортання, що зумовлене порушенням тромбіноутворення;

— порушення фібриноутворення, або III фази згортання крові (гіпо- або афібриногенемія);

— геморагічний діатез, що зумовлений надлишком факторів, які перешкоджають згортанню крові (фібринолітична пурпура).

2. Геморагічні діатези, пов'язані з порушенням тромбоцитопоезу, тромбоцитопатії:

— тромбоцитопенічна пурпура (хвороба Верльгофа);

— симптоматичні тромбоцитопенії (лейкоз, променева хвороба й т. д.);

— родинно-спадкові тромбоцитопатії (хвороба Віллебрандта та ін.).

3. Геморагічні діатези, що зумовлені ураженням судинної стінки — вазопатії:

— геморагічний васкуліт;

— геморагічна пурпура, що пов'язана з інфекційно-токсичними дистрофічними впливами на судинну стінку (хвороба Шенлейна — Геноха);

— геморагічний ангіоматоз;

— цинга (С-авітаміноз).

Для коагулопатій (дефіцит факторів VIII, IX і частково XI) характерним є гематомний тип кровоточивості — великі болісні й напружені крововиливи в суглоби, м'язи, підшкірну клітковину та ін. При всіх видах тромбоцитарних порушень, а також при гіпо- і дисфібриногеміях, легких видах тромбоцитарних порушень, а також при гіпо- і дисфібриногеміях, легких формах дефіциту факторів VII, II, V, X гематом немає, а спостерігається петехіально-плямистий (мікроциркуляторний) тип кровоточивості, яснові, маткові й носові геморагії. За умов дефіциту факторів V, VII, X, XIII, а також під час хвороби Віллебрандта, ДВЗ-синдрому можна спостерігати змішаний (циркуляторно-гематомний) тип кровоточивості (переважає поява петехіально-плямистих крововиливів та кровотеч, що з'являються рано).

Етіопатогенетичні механізми гіпокоагуляції виявляються зменшенням або порушенням синтезу тромбоцитарних і плазмових факторів згортання крові, надлишковим надходженням до організму антикоагулянтів (гепарину, антитромбіну); активацією фібринолізу.

Порушення згортання можуть бути пов'язані зі змінами фібринового, тромбоцитарного або судинного гемостатичних механізмів.

15.4.2. Зниження згортання крові

***Гемофілія** — спадкова форма кровоточивості, основу якої складає різке уповільнення згортання крові внаслідок порушення I фази — утворення плазмового тромбопластину.*

Захворювання успадковується за рецесивним типом, зчепленим зі статтю. Хворіють чоловіки, кондукторами є жінки. Під час цієї хвороби утворення плазмового тромбопластину порушується внаслідок дефіциту антигемофільного глобуліну (VIII фактор), що характерно для гемофілії типу А; плазмового компонента тромбопластину (IX фак-

тор) — гемофілія типу В, або хвороба Кристмаса; плазмового попередника тромбопластину (ППТ — XI фактор) — гемофілія типу С.

Захворювання проявляється частіше в ранньому віці. Характерними рисами є виникнення кровоточивості після невеликої травми (екстракція зуба, прикус язика, поріз шкіри й т. д.), крововиливи у великі суглоби — гемартрози з розвитком деформуючого остеартрозу та атрофією м'язів. Усі хворі на гемофілію знаходяться під диспансерним наглядом.

У лікуванні застосовують введення антигемофільної плазми, антигемофільного глобуліну, гемостатичних засобів, переливання крові.

Тромбоцитопенічна пурпура (хвороба Верльгофа) — одна з найбільш розповсюджених форм геморагічного діатезу.

Етіологія захворювання досі не встановлена, хоча відомі випадки, коли тромбоцитопенічний синдром виникає у зв'язку з певним етіологічним фактором: інтоксикацією, інфекцією, авітамінозом, нейрогуморальними порушеннями і т. д., так званий вторинний Верльгофів симптомокомплекс. Механізм розвитку хвороби в деяких випадках пов'язаний із функціональними змінами мегакаріобластів і порушенням процесу відшнуровки тромбоцитів, в інших випадках розвиток тромбоцитопенії пов'язаний з утворенням антитромбоцитарних аутоантитіл, дія яких спрямована на руйнування кров'яних пластинок мегакаріоцитами кісткового мозку.

Основними клінічними ознаками хвороби є крововиливи до шкірних покривів і кровотечі зі слизових оболонок, котрі розвиваються спонтанно. У залежності від давності крововиливу первісне кривавочервоне забарвлення поступово набуває різних відтінків — синього, жовтого, зеленого, що надає шкірі характерного вигляду («шкіра леопарда»). Специфічна особливість кровотечі зі слизових — носові кровотечі, менорагії, часто спостерігаються кровотечі з внутрішніх органів: шлунково-кишкові, легеневі, ниркові й т. д. Зміни з боку крові характеризуються значним зниженням кількості тромбоцитів та їх якісними змінами (зниження адгезивно-агрегаційної здатності).

У Центральній та Східній Африці та рідше у її західній частині зустрічається особлива форма геморагічного діатезу — оньялай, своєрідна тромбоцитопенічна пурпура, що дуже нагадує хворобу Верльгофа.

У лікуванні хвороби Верльгофа використовують: гемостатичні й місцеві кровоспинні засоби; переливання тромбоцитарної маси; переливання крові; засоби, що укріпляють судинну стінку (препарати кальцію, вітамін С), за показаннями: спленектомія (видалення селезінки).

***Геморагічний васкуліт** — це алергічне (аутоалергічне) захворювання, яке характеризується ураженням дрібних артерій, вен, капілярів, що пов'язано з підвищеною проникністю судинної стінки.*

Важливу роль у виникненні захворювання відіграють інфекції (ангіна, грип, туберкульоз), хвороби сполучної тканини (ревматизм, системний червоний вовчак), опікова хвороба, травми, щеплення, укуси комах.

Багато авторів розглядають геморагічний васкуліт як гіперергічну реакцію капілярів на різні інфекційно-токсичні й токсико-алергічні впливи.

У наш час поширена теорія аутоімунного патогенезу, згідно з якою різноманітні патогенні агенти мають властивості гаптенів. Останні з'єднуються з білковими комплексами тканин і набувають антигенних властивостей, тобто стають джерелом утворення аутоантитіл, що проявляють капіляротоксичну дію.

Найчастіше з усіх форм васкуліту зустрічається **хвороба Шенлейна — Геноха.**

К л і н і ч н і о з н а к и. Захворювання часто зустрічається в дитячому віці. Скарги на нездужання, слабкість, біль у суглобах, відчуття пекучого болю та поколювання шкіри перед висипанням, підвищена температура тіла. Геморагічний висип на шкірі та слизових оболонках еритематозного типу завбільшки 2–5 мм супроводжується свербежем і набряклістю. Характерна симетричність висипів, частіше на розгинальних поверхнях кінцівок та сідницях. Можливо кровохаркання, поява болю в шлунку, мелена (кров у калі) в результаті геморагічних висипів у стінках шлунка й кишках, гематурія, ураження сітківки ока. У картині крові специфічних змін немає.

Деякі автори виділяють у перебігу хвороби Шенлейна — Геноха чотири клінічні форми (застудну й блискавичну). На наш погляд, такий поділ є надуманим і досить умовним, тому симптоми, що характерні для перших трьох форм, виявляються спонтанно і завжди виражені максимально.

П а т о г е н е т и ч н і п р и н ц и п и т е р а п і ї. На тлі лікування основного захворювання призначають: десенсибілізуючі та антигістамінні засоби; препарати, що зміцнюють судинну стінку (препарати кальцію, аскорбінова кислота); кортикостероїди; імунодепресанти.

15.4.3. Підвищення згортання крові

Розвитку синдрому гіперкоагуляції (підвищення згортання) сприяють: збільшення кількості тромбоцитів (більше ніж 400×10^3/мкм) та

підвищення надходження до організму прокоагулянтів; збудження симпатоадреналової системи (стрес, біль, страх); зниження активності системи протизгортання крові; зменшення рівня природних антикоагулянтів; пригнічення фібринолітичної системи крові.

Синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДВЗ-синдром) — складний патологічний процес, основою якого є розповсюджене згортання крові з агрегацією клітин крові, що призводить до блокади капілярів, розвитку тромботичних процесів і геморагій.

ДВЗ-синдром — форма патології гемостазу, що зустрічається дуже часто. Причини виникнення різноманітні: септичні стани, всі види шоку, злоякісні новоутворення, захворювання паренхіматозних органів, хірургічні втручання, імунні й алергійні захворювання, ниркова недостатність, укуси змій, всі види внутрішньосудинного гемолізу й цитолізу лейкоцитів, масивні гемотрансфузії і т. д.

У механізмі розвитку виділяють декілька стадій:

I — стадія гіперкоагуляції та агрегації клітин крові — короткочасна;

II — стадія гіпокоагуляції, що характеризується зменшенням вмісту факторів згортання крові;

III — стадія глибокої гіпокоагуляції, що зумовлена повною незсілістю крові;

IV — відновна стадія, або стадія залишкових тромбозів, геморагій і блокада мікроциркуляції з дистрофією органів.

Під час I стадії застосовують препарати, що знімають агрегацію клітин крові (похідні саліцилової кислоти, низькомолекулярні декстрани, гепарин); під час II стадії — гемотрансфузії, введення ферментів системи фібринолізу, гемостатичні препарати, інгібітори протеаз (трасилол, контрикал, гордокс).

Базисні поняття (визначення)

Коагуляція — згортання.

Мегалобласти — червоні кров'яні тільця ембріонального типу кровотворення.

Мелена — кров у калі.

Тромбоцитопатія — якісна неповноцінність тромбоцитів при нормальному або зниженому їх вмісті.

Глава 16

ПАТОЛОГІЧНА ФІЗІОЛОГІЯ СИСТЕМНОГО КРОВООБІГУ

16.1. Недостатність кровообігу

Недостатність кровообігу *— це такий стан гемодинаміки, коли система кровообігу не забезпечує організм адекватною для його метаболічних потреб кількістю кисню й енергетичних речовин.*

Виділяють гостру і хронічну недостатність кровообігу.

До гострої недостатності кровообігу належать гостра серцева недостатність (лівошлуночкова, правошлуночкова, гіподинамічна недостатність при пароксизмальній тахікардії, недостатність кровообігу при глибокій брадикардії, при гіповолемії — після прийому великої дози швидкодіючих діуретиків, при гострій крововтраті), гостра судинна недостатність (шок, колапс, непритомність).

У хронічній недостатності кровообігу за проявом симптомів виділяють три ступені. Для I ступеню недостатності кровообігу, який також називається латентним, характерні поява задишки, тахикардії, стомлюваності після навантаження (компенсована форма). В основі її розвитку лежать порушення вегетативної регуляції судинного тонусу, системи гіпофіз — надниркові залози. II ступінь характеризується появою аналогічних симптомів у спокої (декомпенсована форма). При IIB ступені розвиваються застійні явища в обох колах кровообігу, при III ступені (термінальному) значно змінюються функції і структури органів і тканин. II і III ступені мають переважно серцеве походження.

Якщо недостатність кровообігу залежить від погіршення роботи серця, говорять про недостатність функції серця, якщо кровообіг погіршується внаслідок зміни тонусу судин, говорять про судинну недостатність. Однак у клінічній практиці частіше простежується комбінована серцево-судинна недостатність.

16.2. Патологічна фізіологія кровообігу, зумовлена порушенням функцій серця

16.2.1. Недостатність функції серця

Серцева недостатність — це такий стан, при якому навантаження, яке отримує серце, перевищує його здатність виконувати роботу. Іншими словами, цей стан характеризується зниженням резервних скорочувальних можливостей серця. Серцева недостатність класифікується в залежності від таких критеріїв:

— за зміною величини хвилинного об'єму (більша частина випадків серцевої недостатності перебігає зі зменшенням величини хвилинного об'єму серця, хоча при гіперволемії, різкій тахікардії, тиреотоксикозі, B_1-вітамінній недостатності може виникнути і збільшення хвилинного об'єму серця);

— за ступенем залучення в процес відділів серця (правошлуночкова, лівошлуночкова і тотальна серцева недостатність);

— за етіологією і патогенезом (перенавантажувальна, міокардіальна, змішана).

Перенавантажувальна форма, або **гемодинамічний тип недостатності функції міокарда,** розвивається при вадах серця, гіпертонії великого і малого кола кровообігу, артеріовенозних фістулах. При цьому до серця з нормальною скорочувальною здатністю ставляться надмірні вимоги.

Міокардіальна форма, або **енергодинамічний тип недостатності міокарда,** викликається інфекцією, інтоксикацією, авітамінозом, порушенням вінцевого кровообігу і зумовлена зниженням скорочувальної функції серця в результаті захворювання серцевого м'яза.

Змішана форма недостатності серця розвивається при різноманітних поєднаннях ушкодження міокарда та його перенавантажень.

Механізми компенсації

Серце має здатність виконувати підвищену роботу і компенсувати можливі розлади кровообігу. Залежно від виду навантаження включається один із двох внутрішньосерцевих механізмів компенсації: при перенавантаженні об'ємом крові — гетерометричний механізм компенсації (Франка — Старлінга), при підвищенні опору відтоку крові — гомеометричний механізм компенсації (див. *Курс нормальної фізіології*).

Енергетично обидва механізми компенсації підвищеного навантаження на серце не рівноцінні. Гетерометричний механізм компенсації економніший за гомеометричний, чим, можливо, і пояснюється сприятливіший перебіг тих патологічних процесів, які розвиваються

за механізмом Франка — Старлінга, наприклад, недостатність клапанів порівняно зі стенозом отвору.

Крім внутрішньосерцевих механізмів компенсації, властивих навіть ізольованому, позбавленому регуляторних впливів серцю, є й позасерцеві регуляторні механізми, які можуть компенсувати підвищене навантаження (короткострокові — тахікардія, збудження симпатичної частини вегетативної нервової системи, а також довгострокові механізми компенсації (гіпертрофія міокарда та ін.).

Якщо при підвищенні навантаження компенсаторні механізми не можуть впоратися з перенавантаженням, розвивається гостра серцева недостатність, яка супроводжується порушеннями структури та обміну міокарда (при інфаркті міокарда, тромбозі клапанного отвору й т. ін.). Але в більшості випадків серце витримує підвищений рівень роботи протягом тривалого часу. Однак при цьому в міокарді розвивається низка специфічних обмінних і структурних змін, які призводять до збільшення маси і працездатності серця (гіпертрофія міокарда).

16.2.2. Гіпертрофія міокарда

Гіпертрофія міокарда — явище пристосувальне, спрямоване на виконання підвищеної роботи без істотного підвищення навантаження на одиницю м'язової маси міокарда.

Однак при експериментальному пороку серця підвищення навантаження і зміна гемодинаміки розвиваються гостро, що буває й у людини, наприклад, при травматичних пороках, гострому перевантаженні нетренованих людей, гіпертензивних кризах.

Залежно від динаміки змін обміну, структури і функції міокарда в компенсаторній гіперфункції серця можна виділити три основні стадії (Ф.З. Меєрсон).

Аварійна стадія розвивається безпосередньо після виникнення пороку, характеризується поєднанням виражених патологічних змін у міокарді та явищ гострої серцевої недостатності з мобілізацією резервів міокарда й організму в цілому. На цій стадії спостерігається швидке (протягом тижня) збільшення маси серця на 30–70 %.

Стадія відносно стійкої гіперфункції. На цій стадії поступово зменшуються і навіть зникають патологічні зміни обміну і структури міокарда, нормалізується гемодинаміка, маса міокарда збільшується на 100–120 % і більше не зростає. Гіпертрофоване серце пристосоване до нових умов навантаження, спостерігається компенсація. Ця фаза тривала.

Стадія поступового виснаження і прогресуючого кардіосклерозу характеризується глибокими обмінними і морфологічними змінами, які поступово нагромаджуються в енерготворних і скорочувальних струк-

турах м'язової клітини, відмиранням частини м'язової тканини і заміною її сполучною тканиною. Ці зміни призводять до серцевої недостатності й у подальшому до недостатності кровообігу.

Особливості гіпертрофованого міокарда

Гіпертрофоване серце відрізняється від нормального такими структурними, обмінними і функціональними ознаками:

1. Гіпертрофоване серце збільшене в об'ємі (головним чином завдяки цитоплазмі).

2. Різко обмежена здатність ядра високодиференційованої клітини до розподілу, відбувається відносне зменшення маси ядра.

3. Погіршується пластичне забезпечення клітини.

4. Довге та інтенсивне навантаження на серцеву м'язову тканину призводить до її виснаження і порушення функцій.

5. Унаслідок порушення утворення енергії мітохондріями і порушення використання енергії скорочувальним апаратом з'являються зміни скорочувальної функції м'язової тканини.

6. Кардіоміоцити замінюються сполучною тканиною, і, якщо 20–30 % маси серця буде замінено сполучною тканиною, нормальна робота серця неможлива.

16.2.3. Хронічна серцева недостатність

Внаслідок недостатнього викиду крові з серця зменшується кровонаповнення шляхів відтікання, знижується артеріальний тиск. Водночас через неспроможність серця перекачати всю кров, що припливає до нього, розвивається застій в судинах, які забезпечують приплив крові, тобто в венах, оскільки об'єм венозного русла приблизно в 10 разів більше, ніж об'єм артеріального; у венах накопичується значна кількість крові, якщо уражений більшою мірою один шлуночок.

Недостатність кровообігу має деякі специфічні риси (в залежності від того, який саме шлуночок уражений — правий чи лівий) і називається відповідно недостатністю за правошлуночковим або лівошлуночковим типом. У першому випадку спостерігається застій крові в венах великого кола кровообігу (збільшується печінка, з'являються набряки на ногах, асцит), у другому — в венах малого кола кровообігу, що може призвести до набряку легень.

Однак порушення скорочувальної функції серця не відразу призводить до розвитку недостатності кровообігу. Як пристосувальне явище спочатку знижується периферичний опір в артеріолах великого кола кровообігу.

Гемодинамічні показники при хронічній серцевій недостатності серця змінюються таким чином: хвилинний об'єм знижується

з 5–5,5 л/хв до 3–4 л/хв, час кровотоку уповільнюється (в 2–4 рази), артеріальний тиск майже не змінюється, венозний тиск підвищується, капіляри і посткапілярні вени розширені, течія крові в них уповільнена, тиск підвищений. Розвивається гіпоксія, яка призводить до задишки. Уповільнення течії крові у великому колі і порушення кровообігу в легенях призводять до того, що в крові, яка протікає по судинах, підвищується кількість відновленого гемоглобіну, гіпоксія супроводжується накопиченням недоокиснених продуктів обміну і вуглекислоти — розвивається ацидоз. З метою компенсації гіпоксії настає стимуляція еритропоезу і збільшення загального об'єму циркулюючої крові (іноді до 50 %). Разом з тим хвилинний об'єм крові знижується, чому сприяє підвищена в'язкість крові. Внаслідок підвищення тиску у венозному кінці капіляра і ацидозу в тканинах порушується обмін рідини між кров'ю і тканинами, розвивається набряк, який, у свою чергу, посилює гіпоксію, оскільки при цьому збільшується дифузний шлях від капіляра до клітини. Розвиток застійного набряку спричинюють загальні порушення водно-сольового обміну при недостатності кровообігу, які супроводжуються затримкою в організмі натрію і води.

16.2.4. Коронарогенний інфаркт міокарда

Розрізняють два види некрозу міокарда: некоронарогенний, який спричинений первинною зміною обміну в міокарді, і коронарогенний, пов'язаний з первинним порушенням судин серця. Однак при будь-якому виді некрозу міокарда до процесу тією або іншою мірою залучаються і метаболізм, і кровопостачання.

Причини некоронарогенного некрозу міокарда різноманітні. Існують декілька експериментальних моделей некрозу серцевого м'яза, які відображають ситуацію, що спостерігається за звичайних умов (гіпоксичний некроз, електролітно-стероїдна кардіопатія з некрозом, імунні та нейрогенні ураження серця).

***Коронарогенний некроз міокарда (інфаркт міокарда)** — це некроз м'яза серця, який виникає в результаті припинення припливу крові або надходження її в кількості, недостатній для покриття функціональних потреб, які є на даний момент.*

За іншим визначенням, **коронарогенний некроз міокарда** — відмирання ділянок міокардіальної тканини, яке виникає при абсолютній або відносній недостатності вінцевого кровообігу.

Абсолютна недостатність коронарних судин — це стан, при якому до міокарда по системі вінцевих артерій надходить крові менше, ніж у нормі.

Етіопатогенетичні основи і першого, і другого визначення однакові.

Основними причинами коронарної недостатності є:

— атеросклероз коронарних судин;

— тромбоз судин;

— неврогенний спазм коронарних артерій;

— стеноз судини, при якому невелике навантаження, фізичне або психічне, призводить до ішемії серцевого м'яза; значне фізичне навантаження або емоційне напруження;

— емболія коронарних судин;

— ішемія.

Після порушення кровообігу дуже швидко (через 30 хв) змінюється структура мітохондрій, відзначається набухання або пікноз ядер, зникає поперечна покресленість. М'язові клітини втрачають глікоген і калій, в них збільшується кількість лізосом, клітини гинуть і дуже швидко оточуються нейтрофілами, які в подальшому замінюються макрофагами, лімфоцитами і плазматичними клітинами. Надалі в місці некрозу з'являються фібробласти і утворюється сполучнотканинний рубець. Осередок некрозу в міокарді несприятливо впливає на діяльність серця в цілому. Це проявляється в порушеннях скоротності, збудливості й провідності. При інфаркті міокарда змінюється біоелектрична активність серця.

На ЕКГ при інфаркті звичайно визначається зміщення сегмента S-T, зміна комплексу QRS і зубця Т. Можуть виникати електросистоли, пароксизмальна тахікардія, фібриляція передсердь, а в тяжких випадках — таке грізне ускладнення, як фібриляція шлуночків. Часто спостерігається також блокада серця.

Клініка інфаркту міокарда різноманітна і залежить як від стану реактивності організму, так і від величини, глибини і локалізації самого осередку некрозу. Але деякі симптоми інфаркту є стандартними. Вони важливі не тільки для діагностики, а й для вірного уявлення патогенезу інфаркту. Це, передусім, больовий і резорбційно-некротичний синдроми.

Біль при інфаркті має характерну локалізацію у верхній лівій частині тіла і за грудниною, а також тяжке емоційне забарвлення, «кинжальний» біль.

З некротизованих ділянок м'яза серця в кров потрапляють такі внутрішньоклітинні ферменти, як креатинфосфокіназа, аспартатамінотрансфераза, серцеві ізоферменти лактатдегідрогенази. Резорбція некротичних білків супроводжується лейкоцитозом, лихоманкою, збільшенням ШОЕ.

Поява в кровотоці білків з осередку некрозу, які резорбуються, може викликати аутоімунізацію з утворенням протисерцевих антитіл, еозинофілію, гіперглобулінемію, реакції уповільненої гіперчутливості до антигенів серця. Інфаркт міокарда може супроводжуватися розвитком гострої серцевої недостатності.

Одним із тяжких ускладнень інфаркту міокарда є кардіогенний шок, основний пусковий механізм якого — зменшення серцевого викиду внаслідок зменшення скорочувальних властивостей міокарда. При цьому спостерігається значне підвищення загального периферичного судинного опору внаслідок збільшення активності симпатоадреналової і ренін-ангіотензинної систем.

Приєднання порушень мікроциркуляції в тканинах призводить до гіпоксії, ацидозу, порушення діяльності мозку та інших органів. Збільшується тиск у легеневих капілярах, виникає можливість розвитку набряку легень.

Клінічна картина кардіогенного шоку характеризується симптомами, які відбивають низький хвилинний об'єм серця, недостатню перфузію органів і тканин, активацію симпатичної системи і перикардіальний застій крові, і виявляється низьким артеріальним (особливо систолічним) тиском, низьким пульсовим тиском, блідістю шкіри, зниженням температури поверхні тіла, порушенням ниркової течії крові (олігурія й анурія).

Звичайно розвиваються психічні розлади, а у тяжких випадках — втрата свідомості.

При виникненні інфаркту міокарда в першу чергу рекомендують суворий постільний режим і наркотичні анальгетики (для профілактики кардіогенного шоку).

Для запобігання виникнення тромбозу або його прогресування, а також утворення внутрішньосерцевих тромбів призначають гепарин під щоденним контролем тромбінового індексу, а через деякий час антикоагулянти непрямої дії під щоденним контролем протромбінового індексу. При вираженій слабкості серцевого м'яза, різкій тахікардії, серцевій астмі, значному зниженні артеріального тиску показані серцеві глікозиди, внутрішньовенні введення 5 % розчину глюкози (крапельно), вітамінотерапія.

16.2.5. Стенокардія

***Стенокардія** — клінічний синдром, який виникає при невідповідності між потребами міокарда в кисні та його надходженні по коронарних артеріях, який проявляється стискаючими болями в ділянці серця.*

В більшості випадків (приблизно у 90 %) стенокардія розвивається при атеросклерозі великих артерій серця і гіпертонічній хворобі, рідше — при ревматичних і сифілітичних коронаритах. Іноді стенокардія виникає при функціональних порушеннях у вінцевих судинах серця, які розвиваються в результаті розладу нервової регуляції коронарного кровообігу. Найбільш важливу роль має стрес, який є провідною ланкою патогенезу.

До головних ознак стенокардії належать відчуття стискання і біль різної інтенсивності в ділянці серця і за грудниною стискаючого, колючого, ріжучого характеру з віддачею в ліве плече, міжлопатковий простір, ліву руку. Хворий під час приступу нерухомий, на обличчі — страх і страждання, іноді приступ стенокардії супроводжується головними болями, запамороченням і блюванням. ЕКГ у момент приступу виявляє порушення коронарного кровообігу: інтервал S-T зміщується униз, а зубець Т може стати негативним, однак невдовзі після приступу ці зміни зникають. Під час приступу стенокардії, як правило, температура тіла і периферична кров залишаються в межах норми.

Профілактика стенокардії полягає в усуненні причин, які її викликають (лікування атеросклерозу, в тому числі й коронарних артерій, аорти, гіпертонічної хвороби, ревматизму та ін., які зумовлюють спазм коронарних артерій).

Під час приступу призначують гірчичники на ділянку серця, 1–2 краплі 1% розчину нітрогліцерину на шматочок цукру або таблетку нітрогліцерину під язик, валідол. Поза приступом хворим рекомендують папаверин, сустак, нітранол та інші препарати.

16.2.6. Аритмія

Порушення властивостей серцевого м'яза призводить до аритмії.

***Аритмія** — це порушення частоти, періодичності та сили серцевих скорочень, в основі яких лежить патологія основних властивостей серцевого м'яза: автоматизму, збудливості, провідності та скоротності.*

Порушення ритму виникають при запальному, ішемічному або токсичному ураженні міокарда, при порушенні балансу між вмістом внутрішньо- і зовнішньоклітинного калію, натрію, кальцію, магнію та ін. У патологічних умовах може з'явитися власний автоматизм відділів провідної системи серця, які розташовані нижче (потенціальних водіїв ритму). Такі умови можуть виникнути при зниженні автоматизму синусно-передсердного вузла або при підвищенні здатності до генерації імпульсів в інших ділянках міокарду. В цих випадках частота імпульсів, які генеруються нормальним водієм ритму, є недостат-

ньою для пригнічення автоматизму інших відділів, що призводить до появи додаткових імпульсів з ектопічно розміщених осередків збудження. Позачергове скорочення серця або його шлуночків, називається екстрасистолами. В залежності від локалізації осередку, з якого виходить позачерговий імпульс, розрізняють синусну (або нормотопну), передсердну, передсердно-шлуночкову і шлуночкову екстрасистоли.

Для вивчення аритмій використовують електрофізичні методи дослідження, електрокардіографію, векторкардіографію.

Порушення збудливості і провідності серця виникають при розвитку патологічних процесів як у самій провідній системі, так й у м'язі серця. Ці порушення виявляються зміною ЕКГ, вивчення якої дозволяє деякою мірою встановити характер морфофізіологічних порушень у серці.

Розрізняють:

— патологію серцевого автоматизму (синусова тахікардія, синусова брадикардія, синусова аритмія, вузловий ритм, атріовентрикулярний ритм);

— патологію збудження (екстрасистолія, пароксизмальна тахікардія і миготлива аритмія);

— патологію провідності (поперечні блокади, поздовжні блокади серця, арборизаційний блок);

— патологію скорочення, до якої належить альтернуючий пульс (чергування нормальних і ослаблених серцевих скорочень, виникає при тяжких інтоксикаціях і запальних процесах в міокарді).

Розглянемо деякі види порушень серцевого ритму, що найчастіше зустрічаються.

Синусова брадикардія — уповільнення ритму серцевої діяльності (зумовлене порушенням автоматизму серця) — зустрічається як норма у спортсменів, які регулярно тренуються, при ваготонії, мікседемі, паренхіматозній і механічній жовтяниці, міокардиті, кардіосклерозі, підвищенні внутрішньочерепного тиску, пухлинах середостіння, при застосуванні серцевих глікозидів, індералу, обзидану і хінідину.

Синусова тахікардія — прискорення ритму серцевої діяльності (зумовлене порушенням автоматизму серця) — зустрічається як явище фізіологічне (після фізичного навантаження, вживання їжі); емоційне; при неврозах, гарячкових станах, тиреотоксикозі, інтоксикації, хворобі серця і легень, малокрів'ї.

Екстрасистолія — позачергове збудження і передчасне скорочення серця на тлі нормального ритму серця (зумовлене порушенням

збудливості серця). Виникає при склерозі міокарда, міокардиті, тиреотоксикозі та інших хворобах.

Пароксизмальна тахікардія — приступи різкої тахікардії (160–200 уд/хв), які несподівано різко починаються і таким же чином закінчуються — зумовлена порушенням збудливості серця. Зустрічається при тиреотоксикозі, інтоксикації дигіталісом (наперстянкою), нікотином, алкоголем, при міокардитах, набутих і вроджених порушеннях нервової регуляції та ін.

Миготлива аритмія — неправильні за послідовністю та різні за силою скорочення шлуночків, які викликані порушенням збудливості та провідності серця. Спостерігається при мітральному пороку серця, атеросклерозі коронарних артерій з порушенням живлення передсердь, тиреотоксикозі з ураженням міокарда, ревматичному міокардиті, різкому нервовому перенапруження.

Серцеві блокади — стани, коли виникає затримка (уповільнення) або повне припинення проходження збудження від синусного вузла до серцевого м'яза (діагностика на ЕКГ) — зумовлені порушенням провідності серця. Виникають при коронарному атеросклерозі та інших хворобах.

Базисні поняття (визначення)

Автоматизм — здатність органів, тканин і окремих клітин ритмічно діяти без очевидного зв'язку із зовнішніми спонукальними причинами.

Іррадіація — поширення у сусідні ділянки, наприклад, болю або запалення.

Міокардит — запалення серцевого м'яза.

Тахікардія — прискорене серцебиття.

16.3. Патологічна фізіологія кровообігу, зумовлена порушенням функції судин

Функція кровообігу виконується завдяки тісній взаємодії серця і судин. Головне завдання судин полягає в тому, щоб регулювати об'єм периферичного русла і забезпечити його відповідність об'єму крові, а також постійність і адекватність кровопостачання тканин і органів. Це досягається завдяки важливим і специфічним функціям, які виконують судини: 1) еластичність; 2) скоротність; 3) тонус; 4) проникність стінки.

Такі функціональні особливості характерні практично для всіх судин організму, але важливо знати, де та або інша функція переважає. Відповідно до цього судини поділяються на компенсуючі, резистивні, ємкісні і судини обміну.

Компенсуючі судини — аорта й артерії еластичного типу. Їх функція полягає передусім у тому, щоб забезпечити поштовхоподібні викиди крові з серця у рівномірний кровотік. Підтримка постійного функціонального напруження за рахунок еластичних і колагенових структур даних судин не потребує енергії.

Резистивні судини, або судини опору, — артеріоли і венули, розташовані в пре- і посткапілярних ділянках судинного русла. Вони мають більш-менш товсту стінку відносно величини просвіту, а також мають здатність знаходитися в стані постійного тонусу і активно змінюють просвіт під дією додаткових нейрогуморальних впливів.

Ці властивості резистивних судин забезпечують відповідність просвіту судин об'єму крові, яка в них знаходиться, і, отже, постійність і адекватність кровопостачання органів і тканин.

На основі короткої характеристики судин послідовно розглянемо патологію судин.

Так, атеросклероз, в основі якого лежать інфільтративно-проліферативні зміни артерій еластичного і еластично-м'язового типу (тобто судин компенсуючого типу), можна розглядати як хворобу, що характеризується у функціональному відношенні переважним порушенням еластичних властивостей указаних судин, хоча відповідне значення можуть мати також порушення їх тонусу і проникності, крім того, в основі порушень артерій м'язового і м'язово-еластичного типу лежить порушення жирового і білкового обміну і, передусім, обміну холестерину.

16.3.1. Атеросклероз

Сучасне визначення атеросклерозу сформульоване ВООЗ.

***Атеросклероз** — це різні поєднання змін інтими артерій, які виявляються у вигляді осередкового відкладання ліпідів, складних сполук вуглеводів, елементів крові та циркулюючих у ній продуктів, утворення сполучної тканини і відкладання кальцію.*

Склеротично змінені судини відрізняються підвищеною щільністю і крихкістю.

Атеросклероз можна викликати експериментально:

— у кроликів шляхом внутрішнього введення їм усередину (через зонд або з їжею) холестерину (М.М. Анічков, С.С. Халатов, 1912);

— у собак і щурів, резистентних до дії холестерину, атеросклероз можна викликати шляхом комбінованого впливу холестерину і метилурацилу, який пригнічує функцію щитовидної залози;

— у курей експериментальний атеросклероз аорти розвивається після довготривалої дії естрогенів.

Етіологія і патогенез атеросклерозу. Розрізняють ендогенні фактори (спадковість, стать, вік) і екзогенні (інтоксикація, артеріальна гіпертензія, хвороби обміну, переїдання та ін.).

У патогенезі атеросклерозу провідна роль належить ендо- й екзогенному порушенням ліпідного обміну та його регуляції. Має значення не тільки аліментарний фактор (переїдання), але й механічний вплив на стінку судини, зміни артеріального тиску, дистрофічні зміни самої артеріальної стінки та ін. Звертають увагу і на якісний склад жиру, що надходить до організму. Зазвичай 2/3 холестерину, який уводиться в організм, вступає в хімічний (ефірний) зв'язок з жирними кислотами (головним чином у печінці) з утворенням холестерин-естерів.

Етерифікація холестерину ненасиченими жирними кислотами (лінолевою, ліноленовою, арахідоновою), які містяться в оліях або риб'ячому жирі, сприяє утворенню полярних лабільних, легкорозчинних і катаболізованих ефірів холестерину. Навпаки, етерифікація холестерину насиченими жирними кислотами, головним чином тваринного походження (стеариновою, пальмітиновою), сприяє появі важкорозчинних, що легко випадають з розчину холестерин-естерів.

Крім того, відома властивість ненасичених жирних кислот зменшувати рівень холестерину в сироватці крові шляхом прискорення його екскреції і метаболічних перетворень, а насичених — збільшувати його. Наведені факти свідчать про те, що зменшення співвідношення ненасичених і насичених жирних кислот сприяє розвитку атеросклерозу.

В останні роки більше уваги приділяють вивченню плазмових і тканинних ферментів, які розщеплюють ліпіди. Встановлено, що ліполітична активність у тварин, резистентних до аліментарного холестеринового атеросклерозу (щури, собаки), підвищена і, навпаки, у тварин, які легко піддаються цій хворобі (кролі, кури, голуби), — знижена.

У людини у зв'язку з віком, а також унаслідок розвитку атеросклерозу ліполітична активність стінки аорти знижується, це дає змогу припустити, що у складній системі механізмів, які сприяють розвитку ліпоїдозу судин при атеросклерозі, певну роль відіграє недостатність ліполітичних ферментів. Не виключається і роль спадкової неповноцінності тих або інших ферментних систем у патогенезі атеросклерозу.

Велике значення мають процеси порушення біосинтезу безпосередньо холестерину.

Останнім часом у розвитку атеросклерозу важливого значення надають зміні співвідношення різноманітних компонентів системи ліпопротеїнів, тобто жирових речовин, зв'язаних з білками (див. *Патофізіологію жирового обміну*). Відоме існування в плазмі крові трьох типів ліпопротеїнів, різних за своїм хімічним складом і фізико-хімічни-

ми властивостями: ліпопротеїни дуже низької щільності (ЛПДНЩ), ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ) і ліпопротеїни високої щільності (ЛПВЩ). ЛПДНЩ і ЛПНЩ є атерогенними, тобто сприяють розвитку атеросклерозу, а ЛПВЩ — антиатерогенними, тобто перешкоджають розвиткові атеросклерозу. ЛПДНЩ і ЛПВЩ утворюються в печінці, а ЛПНЩ — при розщепленні ЛПДНЩ, які надходять в організм переважно з їжею. У клініці, враховуючи велике значення в механізмі розвитку атеросклерозу даних ліпопротеїнів, розроблений діагностичний тест на ступінь ризику розвитку ішемічної хвороби серця, головною ланкою патогенезу якої є атеросклероз коронарних артерій. Після біохімічного аналізу плазми крові на вміст холестерину обчислюють коефіцієнт, який базується на тому, що транспортує в клітини судиної стінки і виводить з них ЛПНЩ і ЛПВЩ власне холестерин.

$$K = \frac{\text{Холестерин (загальний)} - \text{Холестерин (ЛПВЩ)}}{\text{Холестерин (ЛПВЩ)}}$$

У здорових людей цей коефіцієнт не перевищує 3,0. Чим більшим є абсолютне число коефіцієнта, тим ймовірніша можливість розвитку ішемічної хвороби серця, пов'язаної з атеросклерозом коронарних артерій.

Морфологічні стадії атеросклерозу. Жиробілкові комплекси, які виникають в інтимі судин, на ранніх стадіях хвороби можна побачити тільки під електронним мікроскопом. Їх не можливо побачити в світловій мікроскопії, тому початок хвороби отримав назву **доліпідної стадії**.

Накопичуючись, ці комплекси видно неозброєним оком в інтимі аорти і великих артерій у вигляді жирових плям і смуг. Під мікроскопом в інтимі видно осередки скупчення холестерино-білкових безструктурних мас, навколо них розміщуються макрофаги, які частково розсмоктують ці маси. Ця стадія хвороби отримала назву **ліпоїдозу**.

Поступово навколо ліпідно-білкових мас розростається сполучна тканина, інтима в ділянках бляшки стає твердішою, бляшка виступає над поверхнею інтими. Поява таких фіброзних бляшок характеризує наступну стадію атеросклерозу — **ліпосклероз**.

Нарешті, центр бляшки розпадається й утворюється аморфна маса (атероматозний детрит — кашка з жирів, білків, залишків колагенових і еластичних тканин, кристалів холестерину). До цього періоду інтима судин над бляшкою не тільки склерозується, а й гіалінізується, утворюючи покришку бляшки. Атероматозна бляшка значно виступає у просвіт судини і звужує його. Крім того, руйнуються шари судинної

стінки під бляшкою, і вона проникає до м'язового шару, а іноді до адвентиції. Навколо бляшки формуються масивні розростання сполучної тканини (рис. V). Ця стадія отримала назву **атероматозу**.

Надалі покришка бляшки відкривається і утворюється атероматозна виразка, поява якої характерна для стадії утворення виразки. Атероматозний детрит випадає в просвіт судини і може стати джерелом емболії. На вкритій виразками поверхні бляшки утворюються тромби. Вони можуть бути пристінкові та обтурувальні.

Завершальна стадія атеросклерозу — **атерокальциноз** — пов'язана з кальцинацією атероматозних мас, фіброзної тканини, яка знаходиться навколо них, у покришку бляшки. Бляшка стає твердою, крихкою і ще більше звужує просвіт судини. При атерокальцинозі просвіт судин, у тому числі й вінцевих, внутрішньомозкових і ниркових артерій, нерідко зменшуються до точкових (рис. XIV).

Перебіг атеросклерозу хвилеподібний. При прогресуванні хвороби наростає ліпоїдоз інтими судин і збільшується кількість жирових плям і смужок, при втиханні хвороби навколо бляшок посилюються розростання сполучної тканини і відкладання в них солей кальцію.

О з н а к и а т е р о с к л е р о з у. Поява атеросклерозу залежить від того, які артерії більше уражені. Для клінічної практики найбільше значення має атеросклеротичне ураження аорти, вінцевих артерій, артерій мозку і артерій кінцівок, переважно нижніх.

Атеросклероз артерій мозку — форма, характерна для хворих похилого і старечого віку. Ураження найбільш виражені в артеріях основи мозку. При значному стенозі просвіту артерій атеросклеротичними бляшками головний мозок постійно зазнає кисневого голодування і поступово атрофується. На початкових стадіях атеросклерозу артерій мозку хворі скаржаться на «шум у вухах і голові», зниження пам'яті та працедіяльності, швидку втомлюваність. Потім у таких хворих розвивається атеросклеротичне слабоумство. Якщо просвіт мозкової артерії повністю закривається тромбом, виникає осередковий ішемічний інфаркт мозку. Уражені атеросклерозом мозкові артерії стають ламкими, можуть розриватися і викликати геморагічні інсульти.

Атеросклероз судин нижніх кінцівок також уражає людей середнього та похилого віку. У випадку значного звуження просвіту артерій гомілок або ступней атеросклеротичними бляшками тканини нижніх кінцівок зазнають ішемії. При підвищенні навантаження на м'язи кінцівок, наприклад при ходьбі, в них з'являється біль, і хворі вимушені зупинятися. Цей симптом носить назву переміжної кульгавості.

Крім того, відзначається похолодання і атрофія тканин кінцівок. Якщо просвіт стенозованих артерій повністю закривається бляшкою, тромбом або емболом, у хворих розвивається атеросклеротична гангрена.

У клінічній картині атеросклерозу найбільш яскраво може виступати ураження ниркових і кишкових артерій, однак ці форми хвороби зустрічаються рідше.

Загальні принципи лікування атеросклерозу:

1. Посилення катаболізму жирів за допомогою гормональних препаратів.
2. Стимуляція виділення холестерину із організму.
3. Гальмування синтезу холестерину в печінці.
4. Гальмування ліполізу в жирових депо.
5. Дієто- і вітамінотерапія.

16.3.2. Артеріальні гіпертензії. Гіпертонічна хвороба

Всі порушення судинного тонусу поділяються на артеріальні гіпертензії та артеріальні гіпотензії.

Артеріальні гіпертензії, в свою чергу, поділяються на первинні (есенціальні) та вторинні, або симптоматичні, гіпертензії (ниркова, ендокринна, церебральна, гіпертензія розгальмування, регіонарні гіпертензії).

Первинну гіпертензію (есенціальну) у нас в країні й у країнах близького зарубіжжя називають гіпертонічною хворобою. Вона викликає найбільший інтерес провізора, лікаря в практичній діяльності.

Гіпертонічна хвороба — самостійне захворювання, при якому стійке підвищення АТ (вище 160 і 95 мм рт. ст. у людей молодого віку) є провідним, а іноді й єдиним симптомом хвороби.

Проблема гіпертонічної хвороби для медицини дуже актуальна у зв'язку з широким її розповсюдженням і чіткою тенденцією до зростання захворюваності. В основі гіпертонічної хвороби лежить первинне порушення нейрогуморальної регуляції судинного тонусу.

В експерименті на тваринах стійкого підвищення артеріального тиску можна досягти шляхом послідовного впливу на різні ланки складної системи нейрогуморальної регуляції судинного тонусу.

Етіологія артеріальної гіпертензії. Першорядне значення у виникненні гіпертонічної хвороби має нервово-психічне перенапруження сфери вищої нервової діяльності (Г.Ф. Ланг, 1922) під дією емоційних впливів (психоемоційний стрес за Сельє).

Останніми роками встановлено зв'язок між рівнем артеріального тиску і вмістом натрійуретичного гормону в плазмі крові, а також між рівнем АТ, особистими і психологічними особливостями хворих, а надто у людей молодого віку (І.Г. Березняков, 1989, 1992). Має значення щільність крові, її маса, ємність кровоносного русла і його здатність до розширення.

При первинній гіпертензії велику роль відіграють надниркові залози, які беруть участь у регуляції міогенного і вазомоторного компонентів судинного тонусу .

Результати численних досліджень свідчать про те, що у формуванні ГХ, окрім причинних факторів, важливу роль відіграють умови, які спонукають до розвитку цієї хвороби. Факторами ризику називаються такі «спонукаючі до виникнення ГХ-фактори», як:

— спадковість по ГХ;

— надмірне вживання з їжею кухонної солі;

— нервово-психічні перенапруження і професійна діяльність, пов'язана з тяжкими і частими нервово-психічними перенавантаженнями;

— проживання в сучасних містах-гігантах;

— надмірна маса тіла;

— робота або проживання в умовах підвищеного шуму;

— вікова перебудова деяких структур головного мозку в період клімаксу у жінок;

— надмірне вживання алкоголю.

Розглянемо один з них, а саме: надмірне вживання кухонної солі з їжею. В наші дні добове вживання солі в розвинених країнах становить 8—12 г. У тих регіонах, де воно не перевищує 3 г на добу і АТ з віком не підвищується, гіпертонія реєструється значно рідше. Навпаки, в одному із сільських районів Закарпаття внаслідок природних умов добовий раціон солі досягає 20—25 г. Захворювання виникає там у 3 рази частіше, ніж серед людей, які вживають звичайну кількість солі.

Несприятливий вплив кухонної солі на рівні АТ пояснюється її хімічною формулою. Хто з нас зі школи не пам'ятає, що кухонна сіль — це не що інше, як хлорид натрію. Натрій відіграє дуже важливу роль у найрізноманітніших процесах, які відбуваються в організмі людини. Рівень натрію в плазмі набагато перевищує концентрацію інших електролітів. Він має здатність утримувати молекули води. Таким чином, чим більший об'єм натрію буде накопичуватися в плазмі, тим більшим буде об'єм крові всередині судин і тим вищим артеріальний тиск. Більше того, натрій переміщується всередину гладких м'язових клітин судин та захоплює за собою іони кальцію, що призводить до скорочення гладеньких м'язів судин, наслідком чого є підвищення артеріального тиску.

Механізми, які контролюють рівень артеріального тиску. Відповідно до сучасних поглядів, ГХ є хворобою регуляції, тобто наслідком неузгодженої роботи різних ланок складної системи, яка утримує артеріальний тиск на нормальному рівні.

Серед усіх систем, які беруть участь у регуляції артеріального тиску, провідна роль належить симпатичній нервовій системі і ниркам з їхніми пресорними (підвищуючими кров'яний тиск) і депресорними (знижуючими його) факторами. Загальноприйнятий поділ нервової системи на соматичну (центральну і периферійну) і вегетативну. Вегетативна складається з двох відділів — симпатичного і парасимпатичного.

У більшості хворих на ГХ підвищується активність симпатичного відділу, що супроводжується посиленням і прискоренням роботи судин артеріального русла й у результаті — підвищенням артеріального тиску. Тому в сучасному арсеналі лікарських препаратів значне місце належить медикаментам, які надають симпатолітичного ефекту, тобто тим, які знижують активність симпатичної нервової системи.

В залежності від клінічних особливостей захворювання, лікар і провізор можуть впливати як на вищі центри цієї системи (які знаходяться в підбугорній ділянці головного мозку), так і на рівні симпатичних нервових гангліїв (накопичення клітин у вигляді вузлів, розміщених або вздовж хребта, або у внутрішніх органах і тканинах) на нервові волокна, які відходять від гангліїв до м'язів, і навіть на рецепторний апарат (тобто на специфічні елементи нервових клітин і гладких м'язових клітин судин, які сприймають імпульси з центру розміщення).

Імпульси, які розповсюджуються по симпатичних нервових волокнах, передаються на гладенькі м'язи судин за допомогою норадреналіну. Тому сприймаючий апарат м'язових клітин — рецептори — отримали назву адренергічних (іншими словами, чутливими до норадреналіну). Виявилось, що збудження адренорецепторів викликає у людському організмі різноманітні зміни, тобто адренорецептори розрізняються за своїми властивостями.

У наш час виділяють два типи адренорецепторів — альфа- і бета-, кожен з яких, у свою чергу, поділяється на два підтипи. При збудженні альфа-1-адренорецепторів судини звужуються, й артеріальний тиск підвищується. Навпаки, збудження альфа-2-адренорецепторів супроводжується гальмуванням виділення норадреналіну і зниженням симпатичної активності. Симптомами збудження бета-1-рецепторів (розміщених, головним чином, в серцевому м'язі) є збільшення частоти і сили серцевих скорочень, у той час як збудження бета-2-рецепторів супроводжується розслабленням судин, а також мускулатури матки і бронхів.

Іншою найголовнішою системою регуляції артеріального тиску є нирки. Від діяльності нирок залежить об'єм, електролітний та іонний склад крові, і передусім концентрації натрію. Вони реагують на зміни АТ навіть без яких-небудь «підказів» з боку нервової системи

або біологічно активних речовин, гормонів і т. д., які потрапляють до них із кровотоку. В той же час нирки можуть сприяти значному підвищенню АТ, бо беруть участь в утворенні реніну — одного з компонентів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Найбільш важливим компонентом цієї системи є ангіотензин II, який викликає міцну судинозвужувальну дію, в результаті чого підвищується АТ. Він утворюється в присутності особливого перетворюючого ферменту з неактивного ангіотензину I.

Понад 10 років тому для лікування хворих на ГХ із великим успіхом почали використовувати інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (тобто речовину, яка пригнічує або придушує фермент, під впливом якого відбувається утворення ангіотензину II). Головна біологічна дія третього компонента ренін-ангіотензин-альдостеронової системи — альдостерону, що утворюється в надниркових залозах, — полягає в затримці натрію в обмін на калій. Крім того, відомо, що натрій утримує воду, внаслідок чого збільшується об'єм крові в судинному руслі і підвищується АТ.

Деякі інші фактори — гормони надниркових залоз (катехоламіни), антидіуретичний гормон (вазопресин), натрійуретичний гормон і т. д. — також за певних умова сприяють підвищенню АТ.

Системи, що знижують АТ в організмі, представлені простагландинами, калікреїн-кініновою системою, передсердним натрійуретичним фактором, нирковим дофаміном і т. д. Здійснюються спроби використати для лікування хворих на ГХ або ці речовини, або створені на їх основі медикаменти.

Деякі з них (наприклад, одержані штучно простагландини групи Е, передсердний натрійуретичний фактор) уже використовуються в клініці, інші (які мають властивості дофаміну фенолдопам, глюдопа) проходять клінічні випробування або застосовуються для лікування інших судинних захворювань (наприклад, андекалін — препарат, який містить калікреїн, використовується у терапії порушень кровообігу в судинах нижніх кінцівок).

Формування гіпертонічної хвороби. Стадії гіпертонічної хвороби. Формування ГХ у загальному вигляді можна представити таким чином. У початковому періоді захворювання під впливом будь-яких (або будь-якого) сприятливих факторів стається зрив механізмів, які регулюють АТ. З'являється нестійке підвищення АТ. Системи, які знижують його, на перших порах, хоча і працюють «з перенавантаженням», все ж таки повертають його до нормального рівня після чергового «сплеску». Цей період може розтягнутися на довгі місяці та роки.

Поступово внутрішні органи і тканини «звикають» до роботи в умовах підвищеного АТ, а можливості систем, які знижують АТ, виснажуються. В результаті настає період відносної стабільності, коли АТ стійко утримується на підвищеному рівні.

Подальший перебіг захворювання визначається або приєднанням ускладнення (розвитком ішемічної хвороби серця з приступами стенокардії — болями в ділянці серця, інфарктами міокарда, серцевої недостатності; скороминучим або стійким порушенням мозкового кровообігу з інсультами або інфарктами мозку; розвитком хронічної недостатності та ін.), або переходом у злоякісну фазу. Треба пам'ятати, що ГХ є одним з найбільш грізних факторів ризику ішемічної хвороби серця.

Так, підвищений АТ відзначається у 60–70 % хворих, які перенесли інфаркт міокарда (тобто в 3–4 рази частіше, ніж у середньому серед дорослого населення).

Більшість хворих на ГХ у I стадії не відчувають ніяких життєвих і фізичних обмежень, інші скаржаться на головні болі, швидку втомлюваність, запаморочення, шум у голові, порушення сну, іноді — на нечіткі неприємні відчуття в ділянці серця, носові кровотечі і т. д. Підвищення АТ носить скороминучий характер, можливе самовільне зниження АТ до нормальних цифр, особливо після відпочинку. Довготривалість цієї стадії коливається в широких рамках, її перехід у II стадію триває іноді десятки років.

Стадія поширених змін артерій (ГХ II) клінічно характеризується стійким підвищенням АТ. Це пояснюється глибокими порушеннями регуляції тонусу судин та їх морфологічними змінами. Перехід транзиторного підвищення АТ у стійке пов'язаний із дією декількох нейроендокринних механізмів, серед яких найбільше значення має рефлекторний, нирковий і ендокринний. Підйоми АТ, які часто повторюються, призводять до зниження чутливості барорецепторів дуги аорти, а спазми артеріол нирок стимулюють вироблення ними ферменту реніну. Останній призводить до утворення в плазмі крові ангіотензину, який стабілізує АТ на високому рівні. Крім того, ангіотензин посилює утворення і вихід із коркової речовини надниркових залоз мінералокортикоїдів, які ще більше підвищують АТ і також сприяють його стабілізації на високому рівні.

Спазми артеріол, що повторюються все частіше, посилення плазморагії та збільшення кількості преципітованих білкових мас у стінках артеріол призводять до їх гіалінозу або артеріолосклерозу. Стінки артеріол ущільнюються, втрачають еластичність, і, відповідно, зменшується просвіт судин. Постійний високий АТ значно підвищує

навантаження, яке припадає на серце, внаслідок чого розвивається його компенсаторна гіпертрофія. При цьому маса серця досягає 600–800 г.

Постійний високий АТ збільшує навантаження і на великі артерії еластичного і м'язово-еластичного типу, в результаті чого атрофуються м'язові клітини, стінки судин утрачають еластичність. У поєднанні зі змінами біохімічного складу крові, накопиченням у ній холестерину і великомолекулярних білків створюються передумови для атеросклеротичного ураження великих артерій, причому ці зміни значно більші, ніж при атеросклерозі, який не супроводжується підвищенням артеріального тиску.

Основну масу амбулаторних хворих складають люди з II стадією ГХ. Хворі вимушені регулярно лікуватися, вдаватися до обмежень дієти та режиму. Однак більшість з них продовжує виконувати свої службові обов'язки, займатися розумовою і навіть важкою фізичною працею. Поза періодом лікування гіпертонія достатньо стабільна, але під час довгого відпочинку в деяких хворих АТ поступово знижується. Для II стадії типові гіпертонічні кризи.

Серед хворих переважають люди, схильні до повноти, у багатьох із них — надмірна маса тіла. Раніше лікарі умовно розрізняли «червону» і «білу» гіпертонію. Хворі з «червоною» гіпертонією — люди кремезної статури, мають надмірну масу тіла та інтенсивний червоний колір обличчя, зумовлений розширенням підшкірних судин. Перебіг захворювання в них більш доброякісний. «Біла» гіпертонія є наслідком розповсюдженого звуження судин.

Скарги хворих з ГХ II стадії більш тривалі, симптоми стають стійкими, їх перелік розширюється. Приєднуються болі в ділянці серця, нерідко за типом «грудної жаби» (стенокардії). При відсутності серцевої недостатності у хворих на ГХ відзначається зменшення частоти серцебиття, що є реакцією організму на підвищення артеріального тиску. При прослуховуванні серця відзначаються ослаблення I тону на верхівці серця і посилення (акцент) II тону над аортою. З часом, у міру збільшення лівого шлуночка серця, на верхівці прослуховується систолічний шум відносної недостатності мітрального клапана. На електро- й ехокардіограмах спостерігаються ознаки збільшення лівого шлуночка, на очному дні — звуження просвіту артерій і артеріол, помірне потовщення їх стінок, здавлювання вен ущільненими артеріолами (феномен перехресту — симптоми Салюса — Гунна), повнокрів'я, звивистість і розширення вен.

Надалі розвиваються виражені склероз (зарощення) і звуження артеріол, їх нерівномірність; великі й дрібні крововиливи в сітківку на дні ока у вигляді яскраво-червоних скупчень, смуг, кіл; ексудати типу

«збитої вати», «ватні плями», які являють собою справжній інфаркт сітківки. Слід підкреслити, що дослідження очного дна необхідно проводити всім хворим з підвищеним АТ. Справа в тому, що ГХ передусім уражає серце і судини і ніде в іншому місці людського організму, крім очного дна, лікар не може наочно побачити, що відбувається з судинами.

Аналізи сечі звичайно без змін, але можуть бути соті-тисячні долі відсотка білку, невелика кількість еритроцитів у сечовому осаду.

Ураження нирок характеризується також поступовим зниженням щільності сечі до 1,016–1,018 зі зменшенням розмаху добових коливань.

Гіпертонічний криз *— різке, раптове і довготривале підвищення АТ у зв'язку зі спазмом артеріол, яке морфологічно характеризується спазмом артеріол, плазморагіями і фібриноїдним некрозом стінок судин, периваскулярними діапедезними крововиливами.*

Він є, за визначенням О.Л. М'ясникова, «згустком», тобто концентрованим проявом усіх ознак гіпертонічної хвороби.

Серед зовнішніх факторів, які можуть викликати кризи, провідне місце займають:

— психоемоційні стреси;

— метеорологічні впливи;

— надмірне вживання солі та води.

Серед внутрішніх причин виділяють:

— деякі особливості гормональної перебудови організму у жінок під час клімаксу;

— рефлекторні (тобто зумовлені іншими внутрішніми органами) впливи: при аденомі передміхурової залози, блукаючої нирки, холециститі й т. д.;

— синдром відміни гіпотензивних (які вживаються для зниження АТ) препаратів (клофелін) та ін.

Зміни, які виникають у таких органах, як головний мозок, серце, нирки, нерідко призводять до смерті хворих.

Криз може виникнути на будь-якому етапі розвитку гіпертонічної хвороби. Часті кризи характеризують злоякісний перебіг захворювання, який зустрічається звичайно в молодому віці.

Виділяють три клінічних варіанти гіпертензивного кризу:

— з переважанням нервово-вегетативного синдрому (нейровегетативна форма);

— з проявами водно-сольового синдрому (водно-сольова форма);

— з гіпертензивною енцефалопатією («судомна форма»).

Нейровегетативна форма гіпертонічного кризу характеризується збудженням хворого, появою занепокоєння, відчуття жаху.

Обличчя у таких хворих гіперемоване, відчувається сухість у роті, вологість шкіри, тремтіння рук, дещо підвищена температура тіла, прискорене сечовиділення, підвищений артеріальний тиск, тахікардія.

Водно-сольова (або набрякла) форма перебігає з проявами скутості, пригніченості, сонливості, дезорієнтацією в часі та обставинах. Обличчя у хворого одутле, повіки набряклі, шкіра рук напружена, пальці потовщені. Напередодні кризу спостерігаються зменшення діурезу, набрякання обличчя і рук, м'язова слабкість, перебої серцевої діяльності (екстрасистоли). При цьому відзначається рівномірне підвищення систолічного і діастолічного артеріального тиску.

Судомна (або епілептиформна) форма проявляється у хворих утратою свідомості, тонічними і клонічними судомами, зустрічається відносно рідко і лише в найбільш тяжких випадках гіпертонічної хвороби.

Клінічна картина ГХ III стадії в більшості визначається приєднанням ускладнень (рис. VI). Частіше за все, це симптоми ішемічної хвороби серця або скарги, пов'язані з порушенням мозкового кровообігу. Наростають зміни з боку очного дна, в сечі, на електро- й ехокардіограмах.

Злоякісна артеріальна гіпертензія в наш час зустрічається в 0,02—0,05 % випадків. Серед хворих переважають чоловіки, у 80 % випадків — молодші 45 років. Захворювання розпочинається гостро, з сильних головних болей, запаморочення, блювання, болю в животі, повної відсутності апетиту. У деяких хворих першою і провідною ознакою є зниження зору, в інших захворювання супроводжується задухою, кровохарканням, болями в серці. Діастолічний артеріальний тиск перевищує 130 мм рт. ст., систолічний — нерідко досягає 250—300 мм рт. ст.

Симптоми захворювання стрімко наростають, повторно виникають кризи, які зумовлені набряком мозку, падає гострота зору, іноді аж до сліпоти (двосторонній набряк дисків зорових нервів сітківки, іноді її відшарування; яскраві осередки, які групуються навколо диска й в ділянці жовтої плями). Порушується свідомість — хворі погано орієнтуються в навколишніх обставинах, загальмовані; можуть приєднуватися внутрішньомозкові крововиливи, гостра серцева недостатність (набряк легень). У сечі — різке зниження щільності, білок, іноді значна кількість еритроцитів і циліндрів. Швидко наростає хронічна ниркова недостатність.

У наш час у 60 % хворих зі злоякісною гіпертензією тривалість життя перевищує п'ять років, у той час як ще чверть століття тому переважна кількість хворих помирала в перші два роки від початку захворювання.

Загальні принципи фармакотерапії гіпертонічної хвороби полягають у призначенні: 1) транквілізаторів; 2) препаратів раувольфії; 3) гіпотензивних лікарських засобів; 4) α-адреноблокаторів; 5) діуретичних засобів; 6) антагоністів іонів кальцію (засоби, які посилюють виведення натрію та води); 7) препаратів-антагоністів ангіотензину; 8) різноманітних видів лікувального харчування (вміст у їжі таких електролітів, як калій, кальцій, магній).

Продукти, багаті на калій (абрикоси свіжі та сушені, виноград свіжий і сушений, абрикосовий й виноградний соки, горіхи, шоколад), сприяють зниженню АТ.

Ішемічна хвороба серця є винятково рідким захворюванням і рідкою причиною смерті в більшості тропічних країн та становить менше 1–2 % органічних захворювань серця. Це пов'язано перш за все з харчуванням населення. В багатьох країнах Європи й у США, де серцево-судинна патологія є переважаючою, жири (здебільшого тваринного походження) становлять 40 % складу їжі. В той же час у більшості тропічних країн жири, переважно рослинні, які містять ненасичені жирні кислоти, становлять близько 15 % калорійності їжі. Мешканці тропіків, які дотримуються європейського харчування, уражаються ішемічною хворобою серця досить часто.

Гіпертонічна хвороба в порівнянні з ішемічною хворобою серця розповсюджена в багатьох тропічних країнах. Однак відомо, що в умовах тропіків стенокардія та міокардит при гіпертонічній хворобі зустрічаються дуже рідко.

16.3.3. Артеріальні гіпотензії. Гіпотонічні стани

Артеріальна гіпотензія, на відміну від гіпертензії, являє собою стійке зниження тонусу резистивних судин.

Для осіб з артеріальною гіпотензію характерні знижені фізичний розвиток і живлення (астенічна конституція), загальна адинамія, швидка втомлюваність, серцебиття, задишка, запаморочення, головний біль, непритомність і депресивний стан із періодичним підвищенням збудливості нервової системи.

Виділяють гіпотензію фізіологічну (не супроводжується больовими симптомами) і патологічну (з характерним симптомокомплексом). Патологічна буває гострою і хронічною. Хронічна артеріальна гіпотензія поділяється на симптоматичну (вторинну) і нейроциркуляторну дистонію гіпотензивного типу (первинну гіпотензію). У виникненні первинної гіпотензії провідним етіологічним і патогенетичним фактором є перенапруження основних процесів кори головного мозку (збудження і гальмування), однак, на відміну від первинної гіпо-

тензії, з переважанням гальмування і поширенням його на підкоркові вегетативні утворення, в тому числі й на вазомоторний центр.

Симптоматична (вторинна) гіпотензія є наслідком багатьох соматичних гострих і хронічних захворювань: серця (пороки, міокардит, інфаркт), мозку (струс), легень (крупозна пневмонія), печінки (гепатит, механічна жовтяниця), крові (анемія), залоз внутрішньої секреції, а також екзогенних і ендогенних інтоксикацій.

Головні шляхи фармакокорекції артеріальної гіпотензії:

— підвищення тонусу судин за допомогою лікарських засобів (біогенних стимуляторів, адаптогенів, вітамінів, пресорних амінів та ін.);

— лікування основного захворювання.

Гіпотонічні стани (судинна недостатність) відіграють у клініці значно меншу роль і звичайно є одним із симптомів головного захворювання. Стійке зниження АТ може спостерігатися при деяких інфекційних захворюваннях, при гіпофункції кори надниркових залоз, у післяпологовому періоді, при довготривалому голодуванні.

Розрізняють гостру судинну недостатність (шок, колапс, знепритомлення) і хронічну (симптоматичні гіпотонії: токсико-інфекційні, ендокринні, післяпологові, аліментарні).

Головним проявом хронічної судинної недостатності є гіпотонічна хвороба. Вона буває первинною і вторинною. Серед первинних гіпотоній розрізняють гіпотонії, які зумовлені:

— недостністю скорочувальної функції серця;

— зменшенням кількості циркулюючої крові;

— зниженням тонусу резистивних судин.

Колапс *— гостра судинна недостатність, яка характеризується різким падінням артеріального і венозного тиску й зменшенням маси циркулюючої в судинній системі крові.*

За етіологією розрізняють такі види колапсу: токсико-інфекційний, геморагічний (при крововтраті), панкреатичний, ортостатичний, аноксичний.

Загальний патогенез. Загальною для всіх видів колапсу є наростаюча за принципом «порочного кола» гостра судинна недостатність. Виникнувши, вона призводить до зменшення об'єму циркулюючої крові (за рахунок накопичення її в розширених судинах-депо), у зв'язку з чим зменшується об'єм кровотоку і транспорт кисню до тканин. Виникаюча гіпоксія призводить до збільшення проникності судин, що ще сильніше зменшує об'єм циркулюючої крові, призводить до подальшого зниження тонусу судинної стінки і викликає прогресуюче падіння АТ. Ці явища ще більше посилюють гіпоксію і процес вступає в новий порочний цикл.

При лікуванні колапсу будь-якої етіології передусім необхідно спрямувати головні терапевтичні заходи на підвищення АТ і збільшення об'єму рідини, яка циркулює в судинному руслі. З цією метою проводять переливання крові та кровозамінних рідин. Крім того, при колапсі доцільне введення гормонів кори надниркових залоз. Глюкокортикоїди знижують проникність судинної стінки, зменшують інтенсивність виходу рідкої частини крові із судин у тканини, а мінералокортикоїди сприяють затримці натрію в організмі, підвищуючи цим самим рівень АТ. Цієї ж мети досягають і введенням ангіотензину і катехоламінів. При колапсі необхідно проводити зігрівання хворого, бо внаслідок розладів кровообігу і уповільнення кровотоку температура тіла у таких хворих знижується.

Токсико-інфекційний колапс розвивається частіше за все при деяких кишкових інфекціях: дизентерії, сальмонельозі і т. д., тобто при захворюваннях, збудники яких виділяють ендотоксини, які вивільняються з мікробних тіл при їх загибелі.

Таким чином, інтенсивна антибактеріальна терапія може призвести до миттєвої загибелі великої кількості мікробів і вивільнення значних доз ендотоксинів, під впливом яких розвиваються параліч нервово-м'язового апарату судинної стінки, атонія судин та виникає стан колапсу.

Геморагічний колапс (при крововтраті) спостерігається при гострій масивній геморагії та пов'заний зі швидким зменшенням об'єму циркулюючої крові. Крім зменшення об'єму крові, що саме по собі різко порушує функції організму та викликає гіпоксію, внаслідок «спорожнювання» судин останні втрачають свій тонус, а це призводить до подальшого падіння АТ.

Панкреатичний колапс може виникати у зв'язку з тяжкою травмою правої половини живота, яка призводить до роздріблення тканини підшлункової залози і потраплянню панкреатичного соку в кров. Як показали експериментальні дослідження, трипсин, який впливає на гладкі м'язи судинної стінки, викликає різке зниження її тонусу, що призводить до розвитку колапсу.

Ортостатичний колапс виникає при різкому переході від горизонтального положення у вертикальне після довгого багатоденного постільного режиму. За цей час судини можуть настільки втратити тонус, що при переході у вертикальне положення наступає їх атонія і кров переміщується в нижні відділи судинної системи. У людей, які страждають на гіпотонічну хворобу, ортостатичний колапс може виникнути навіть після швидкого підйому з постілі після сну.

Аноксичний колапс може виникнути при швидкому зниженні парціального тиску кисню у вдихуваному повітрі. Внаслідок кисневого голодування, яке настає, знижується тонус гладком'язових елементів судинної стінки і виникає різке розширення судин.

***Зомління** — гостра судинна недостатність, яка характеризується короткочасною втратою свідомості.*

В основі розвитку зомління частіше за все лежить гостро виникаюче підвищення тонусу блукаючих нервів при емоційному збудженні (жах, біль, венопункція та ін.). Різке падіння тонусу артеріальних судин призводить до перерозподілу об'єму крові та скупчення її в нижніх відділах тіла (в положенні стоячи). Розвивається ішемія головного мозку, яка призводить до втрати свідомості. Зомління такого генезу нерідко зустрічаються у практично здорових людей. При недостатності барорецептивного рефлексу, який забезпечує адаптивні реакції системи кровообігу, в тому числі при зміні положення тіла, а також у хворих зі зниженим судинним тонусом зомління можуть виникати при різкому вставанні. Такі ж явища можуть спостерігатися у виснажених хворих, які довгий час знаходяться на постільному режимі. Ослаблення барорецептивного рефлексу виникає в умовах невагомості, при довготривалій гіподинамії, після прийому деяких лікарських препаратів (симпатолітики, гангліоблокатори).

Базисні поняття (визначення)

Атеросклероз — хронічне захворювання, яке характеризується ураженням стінок артерій м'язового і м'язово-еластичного типу, в основі якого лежать порушення білкового і жирового обміну (передусім холестерину), і виявляється насичуванням судинної стінки білками і ліпідами з подальшим розвитком реактивних змін навколо цих відкладень.

Барорецепторний: спазм судин — підвищення АТ — парабіотичне гальмування барорецепторів — гіпертонія розгальмування внаслідок відключення депресорних механізмів — спазм судин.

Нирковий: спазм судин — ішемія нирок — викид реніну — спазм судин.

Хеморецепторний: спазм судин — підвищення чутливості хеморецепторів до адреналіну (малі дози катехоламінів, які викликають сильну реакцію, — спазм судин).

Ендокринний: спазм судин — ішемія передньої долі гіпофіза — гіперпродукція АКТГ — викид мінералокортикоїдів — спазм судин.

Глава 17

ПАТОЛОГІЧНА ФІЗІОЛОГІЯ СИСТЕМИ ЗОВНІШНЬОГО ДИХАННЯ

***Дихання** — це процес обміну організму газами з навколишнім середовищем.*

Система дихання включає дихальний центр, повітроносні шляхи, легені, плевру, міжреберні м'язи і діафрагму. Основна функція зовнішнього дихання — забезпечення газообміну, головним критерієм ефективності якого є сталість газового складу крові.

Діяльність системи дихання визначається ритмічною активністю нейронів дихального центру, розташованого в довгастому мозку, до якого надходять аферентні сигнали. Вони рефлекторно змінюють режим функціонування дихального центру, справляючи збуджений або гальмуючий вплив на активність дихального центру. Наприклад, унаслідок зниження pO_2 і pH, збільшення pCO_2 артеріальної крові активізується дихальний центр, а через довготривалу гіпоксію пригнічується.

Крім того, в рефлекторній регуляції дихання особливу увагу приділяють механорецепторам легень, рецепторам дихальних шляхів, термо- і барорецепторам, а також впливам, котрі надходять у дихальний центр від вищих відділів мозку.

У легенях відбуваються три основні процеси: вентиляція альвеол, перфузія (проходження крові по легеневих капілярах) і дифузія газів через альвеолярно-капілярну мембрану. Взаємозв'язок і співвідношення цих процесів лежить в основі ефективності зовнішнього дихання. Порушення одного з цих процесів або їх взаємозв'язку призводить до розвитку дихальної недостатності, яка виявляється гіпоксемією (зниження pO_2 в артеріальній крові), гіперкапнією (підвищення pCO_2 в артеріальній крові), гіпоксією (киснева недостатність).

17.1. Недостатність дихання

***Недостатність дихання** — це стан, коли легені не можуть забезпечити нормальний газовий склад крові або забезпечують його за рахунок значно більшої роботи дихальних м'язів.*

Дихальна недостатність характеризується зниженням у крові pO_2 і зростанням PCO_2, які наступають у результаті патології органів зовнішнього дихання. Формула дихальної недостатності: гіпоксія + гіперкапнія.

В залежності від механізму порушення вентиляції розрізняють чотири форми недостатності дихання.

Центральна форма дихальної недостатності. Система регуляції кислотно-лужного стану і вмісту кисню в крові базується на здатності нейронів у контролюючих центрах реагувати на порушення газообміну. Ця здатність може бути ослаблена в результаті подразнень, котрі впливають на збудження нейронів.

По-перше, це різні хімічні речовини, які справляють наркотичну дію. Пригнічення дихання наркотиками призводить до зменшення напруження кисню і збільшення PCO_2 в артеріальній крові, що супроводжується зниженням ритму дихання та зменшенням його глибини.

По-друге, зниження збудливості дихальних нейронів можливе при тривалій гіпоксії (в умовах розрідженої атмосфери, внаслідок недостатності кровообігу, анемії, отруєнні чадним газом і т. д.).

По-третє, центральна форма недостатності дихання може розвиватися при органічних (набряк, запалення, порушення кровообігу та ін.) і функціональних розладах нервової системи (неврози, істеричні реакції та ін.).

Периферична, або нервово-м'язова, форма дихальної недостатності розвивається внаслідок ураження еферентних нервів, іннервуючих дихальні м'язи, при порушенні нервово-м'язової передачі імпульсів або запальних і дистрофічних процесів у дихальних м'язах.

Така форма дихальної недостатності спостерігається при поліомієліті, ботулізмі, правці, міастенії, поліневриті, міозиті, порушенні функції діафрагми, що викликається ураженням діафрагмального нерва. При цьому виникає парадоксальне дихання: рухи діафрагми вгору — при вдиху, униз — при видиху.

Клонічні судоми м'язів діафрагми супроводжує гикавка — рефлекторний акт, який виникає в результаті подразнення аферентних закінчень у діафрагмі або в органах черевної порожнини. В першому випадку говорять про декомпенсовану недостатність, у другому — про компенсовану. Найкращим способом боротьби з гикавкою є вдихання газової суміші, яка вміщує 6–7 % CO_2, але вона також легко зникає завдяки затримці на декілька секунд дихання (на вдиху або видиху) або при вживанні води.

Торакодіафрагмальна, або парієтальна, форма дихальної недостатності розвивається при обмеженні екскурсій грудної клітки і діафрагми при нормально функціонуючій центральній регуляції дихання і повній передачі імпульсів до дихальної мускулатури. Вона спостерігається при ранньому окостенінні реберних хрящів, деформації ребер і хребта, метеоризмі, асциті, міжреберній невралгії, плевриті й т. д.

Легенева форма дихальної недостатності є найбільш частою і розвивається при порушенні газообміну в легенях унаслідок розвитку в них патологічних процесів, які погіршують вентиляцію альвеол, дифузію газів через альвеолярно-капілярну мембрану і порушують кровообіг у легенях. У залежності від механізмів, які викликають порушення вентиляції, розрізняють два види легеневої недостатності: обструктивну і рестриктивну.

Обструктивна форма дихальної недостатності є основним проявом бронхіальної астми, обструктивної (вторинної) емфіземи легень, бронхіту, бронхостенозу та інших захворювань. Бронхообструктивні стани можуть виникати в результаті потрапляння стороннього тіла в трахею і бронхи; здавлення дихальних шляхів збільшеними лімфатичними вузлами, пухлиною середостіння; отруєння холінотропними речовинами; передозування бета-блокаторів.

Найбільш тяжким і розповсюдженим захворюванням, що супроводжується бронхообструкцією, є бронхіальна астма. Порушення дихання при бронхіальній астмі частіше мають експіраторний характер і супроводжуються відчуттям стиснення грудної клітки. Грудна клітка знаходиться в положенні максимального вдиху.

Патогенез приступу бронхіальної астми. Останнім часом все більшого значення в формуванні обструктивного синдрому надають ролі гіперреактивності бронхів. Велике значення в патогенезі бронхіальної астми має вегетативна нервова система, яка бере участь у регуляції тонусу гладких м'язів бронхів за фізіологічних умов.

Обструктивні зміни бронхів при бронхіальній астмі пояснюються також впливом медіаторів (гістамін, простагландини), які вивільняються із гладких клітин, розташованих у дихальних шляхах.

Основу рестриктивних розладів дихання становлять два найбільш загальних механізми:

— втрата еластичних волокон (при первинній емфіземі легень, пневмосклерозі, набряку легень, пневмотораксі);

— зниження кількості сурфактанту — поверхнево-активної речовини, що вистилає внутрішню стінку альвеол (ателектаз легень, емболія легеневої артерії, пневмонії, гідроторакс).

У першому випадку має місце прогресуюче зменшення загальної функціональної поверхні легень у результаті деструкції (атрофії) міжальвеолярних перегородок, що призводить до зниження дифузійної можливості легень і розвитку дихальної недостатності.

У другому випадку скорочення легеневого кровообігу і живлення легень (альвеол) призводить до зменшення сурфактанту і порушення поверхневого напруження альвеол.

Принципи і шляхи фармакотерапії дихальної недостатності:

1. Збільшення альвеолярної вентиляції за допомогою засобів, які виявляють пряму стимулюючу дію на дихальний центр (дихальні аналептики, Н-холіноміметики).

2. Нормалізація прохідності повітроносних шляхів за допомогою бронхолітичних засобів (стимулятори а-адренорецепторів, М-холіноблокатори, міотропні спазмалітики).

3. Призначення речовин, які сприяють очищенню бронхів шляхом стимулюючої дії на залози слизової оболонки, розрідженню секрету і активації рефлекторних механізмів відділення бронхіального секрету.

4. Активація легеневого кровообігу рефлекторним шляхом і серцевими засобами.

Зниження дифузної здатності альвеолярно-капілярної мембрани (альвеолярно-капілярний блок). Подібна патологія може бути зумовлена зміною структури мембрани, її «потовщенням» або скороченням сумарної поверхні мембрани. Структура мембрани страждає при різних пневмосклерозах, фіброзах, пневмоконіозах, інтерстиціальних пневмоніях (карніфікація легень), альвеолітах, саркоїдозі. Дифузія порушується при інфільтрації тканини легень рідиною, при гострих пневмоніях, набряку, лімфостазі.

Особливо тяжкі форми дифузійної недостатності спостерігаються при дистрес-синдромі — злипанні альвеол унаслідок порушення біосинезу сурфактанту (у новонароджених при патології вагітності і пологів), хворобі «гіалінових мембран», при «шоковій легені», при ДВЗ-синдромі, аспірації, при патології ферментів протеолізу та їх інгібіторів (панкреатитах).

Скорочення сумарної поверхні мембрани може виникнути внаслідок первинної емфіземи легень, деструкції паренхіми при туберкульозі або стафілококових ураженнях, великих ателектазах і резекціях легень.

Результатом первинного альвеолярно-капілярного блоку є зниження здатності легень здійснювати газообмін і порушення газового складу артеріальної крові.

Порушення легеневого кровообігу — перфузія. Легеневий кровообіг — складова частина дихальної функції легень. Тоді, коли в багатьох інших органах і тканинах кровообіг в основному забезпечує потребу тканини в енергії і пластичних матеріалах, то в легенях альвеолярний кровообіг — необхідна умова газообміну в альвеолах.

З цієї причини не тільки зниження, а й збільшення кровообігу через альвеоли призводить до порушення дихальної функції.

Необхідно підкреслити, що коли говорять про зниження і особливо при збільшення кровообігу, вирішальне значення мають не тільки абсолютні показники, але й співвідношення кровообігу та альвеолярної вентиляції, так звані альвеолярно-перфузійні відносини. Наприклад, навіть дуже значне збільшення легеневого кровообігу не призведе до зміни газового складу крові, якщо водночас відбувається пропорційне збільшення альвеолярної вентиляції (що спостерігається при значних фізичних навантаженнях у тренованих людей).

Збільшення легеневого кровообігу — гіперперфузія. Загальна масивна гіперперфузія легень спостерігається при гострій асфіксії до того часу, поки не відбудеться зниження серцевого викиду. Гіперперфузія може спостерігатися при стресових ситуаціях, які супроводжуються централізацією кровообігу, в поєднанні з пригніченням дихального центру, порушенні синаптичної провідності, ураженні дихальних м'язів, обмеженні рухливості грудної клітки.

Місцева гіперперфузія розвивається в зоні гострого запалення легенів при таких синдромах, як пневмоторакс, гідроторакс, ексудативний неврит, на ділянках ателектазу легеневої тканини.

Зниження легеневого (альвеолярного) кровообігу — гіпоперфузія. Легеневий кровообіг може знижуватися вторинно внаслідок системних порушень гемодинаміки, які супроводжуються зменшенням серцевого викиду, значним зниженням артеріального тиску (гостра недостатність правого шлуночка, масивна крововтрата, шокові стани, колапс та ін.), зменшенням об'єму циркулюючої крові. При цьому скорочення кровообігу і ОЦК призводять до того, що в тканинах розвивається гіпоксія, у крові, що відтікає, низький вміст кисню, який легені на можуть відновити, і виникає гіпоксемія.

Якщо тяжкість розладів кровообігу і дихання зростає, виникає і гіперкапнія. Організм страждає від комбінованої циркуляторно-дихальної гіпоксії.

Локальні скорочення перфузії альвеол легенів, які виникають на тлі первинно нормального системного кровообігу, можуть бути зумовлені емболіями малого кола кровообігу (в дуже гострій і тяжкій

формі), а також склеротичними змінами судин, спазмами, васкулітами судин легенів.

17.2. Основні патологічні процеси, які характеризують дихальну недостатність

***Ателектаз** — патологічний процес, при якому припиняється вентиляція альвеол унаслідок їх спадання та розсмоктування в них повітря.*

Всі фактори, які знижують тиск в альвеолах або підвищують тиск на легеневу поверхню, можуть призвести до спадання легенів. Це спостерігається при накопиченні ексудату в плевральній порожнині, пневмотораксі, пухлині та ін., коли альвеоли здавлюються іззовні, при закупорці бронхів, коли перешкоджається доступ повітря в альвеоли; при дефіциті сурфактанту — речовини, яка забезпечує поверхневий натяг альвеол і не дає їм спадатися. Розвиток ателектазу призводить до порушення газообміну в організмі, кров, яка проходить через ділянку ураження легенів, не отримує кисень і не віддає вуглекислоту. Ступінь порушення зовнішнього дихання залежить від кількості альвеол, які спались.

***Пневмоторакс** — патологічний процес, який характеризується підвищенням тиску в порожнині плеври внаслідок накопичення в ній повітря.*

Потрапляння повітря в плевральну порожнину спостерігається за умови проникаючого поранення грудної клітки, розпаді тканини легень (пухлина, туберкульоз, абсцес), розриві емфізематозних альвеол. Пневмоторакс буває закритим (порожнина плеври не сполучається з атмосферним повітрям), відкритим (сполучення порожнини плеври з атмосферним повітрям плеври постійне) та клапанним (атмосферне повітря потрапляє у плевральну порожнину, а його виходу перешкоджає клапан). До найбільш тяжких наслідків призводить клапанний пневмоторакс. Він утворюється при пораненні грудної клітки, коли м'які тканини нависають над раною у порожнині плеври. При вдиху тканини відходять від отвору і атмосферне повітря потрапляє у плевральну порожнину, при видиху вони притиснюються до отвору і перешкоджають вихиду повітря, тому з кожним дихальним актом тиск у плевральній порожнині збільшується, а легені все більше спадаються. Дихальна функція легені порушується не тільки на боці, який пошкоджений, але й у протилежній легені. Повітря, яке накопичилось у порожнині плеври, відсовує легеню, яка спалась, до середостіння.

Середостіння при цьому відсовується в бік здорової легені та здавлює її, що є причиною порушень гемодинаміки.

***Емфізема легень** — патологічний процес, при якому більш, ніж звичайно, розтягуються альвеоли, спостерігається виснаження та атрофія міжальвеолярних перегородок, зменшення еластичності легеневої тканини та дихальної поверхні легень.*

До зниження еластичності призводить ослаблення еластичного каркаса легень, коли інгібітори ферментів протеолізу не можуть контролювати активність протеолітичних ферментів легень. Лізосомальні та інші протеази руйнують колаген та еластин легеневої тканини і легені втрачають пружність.

Первинна емфізема, або емфізема А, зумовлена генетичним дефіцитом ферменту α-інгібітору протеаз (α_1-антитрипсину). Набута емфізема спостерігається при дисбалансі інгібіторів та протеаз (хронічний бронхіт, бронхопневмонія та ін.).

Емфізематозні легені втрачають здатність до спадання, тобто здійснювати пасивний видих, тому видих стає активним, тиск у плевральній порожнині зростає та збільшується сила, яка діє на бронхіоли іззовні.

Таким чином, стінки бронхіол поступово спадаються і повітря в альвеолах стає зловленим «у пастку», що призводить до роздування альвеол та збільшення об'єму повітря.

***Пневмосклероз (фіброз)** — патологічний процес у легенях, який характеризується надмірним розростанням сполучної тканини.*

Цей процес є результатом різних захворювань та патологічних процесів у легенях. Частіш за все він виникає внаслідок хронічних запальних процесів, токсичних уражень, довгочасних запалень (пневмоконіоз, силікоз), ателектазу, емфіземи, колагенозів та ін. Пневмосклероз може мати віковий характер (рис. XV).

Превмосклероз викликає значний розлад зовнішнього дихання, що пов'язано зі зменшенням дихальної поверхні легень, із розростанням сполучної тканини, зниженням еластичності легень, потовщенням альвеолярно-капілярних мембран через утворення периваскулярних сполучнотканинних муфт.

***Пневмонія** — запальний процес у легенях, що характеризується порушенням кровообігу і газообміну.*

Такі ознаки запалення, як гіперемія, а також набряки елементів строми й альвеолярно-капілярних мембран знижують еластичність легень.

Це супроводжується збільшенням залишкового об'єму повітря і зменшенням життєвої ємкості легень. Ексудат в альвеолах ще більше

зменшує життєву ємкість і призводить до порушення дифузії газів, у першу чергу кисню (рис. VII).

Пневмонії об'єднуються у велику групу різноманітних за етіологією, патогенезом і морфологічною характеристикою запалень респіраторного відділу легень. Існують три шляхи проникнення збудника пневмонії в легені: бронхогенний, гематогенний, лімфогенний. Спочатку запальний процес захоплює бронхіоли, а потім поширюється на паренхіму легень (бронхопневмонія). Якщо запалення, здебільшого продуктивно-ексудативного характеру, переходить на міжальвеолярні перегородки, говорять про інтерстиціальну пневмонію. А якщо серед повного здоров'я гостро спалахує фібринозне запалення паренхіми легень — про паренхіматозну (крупозну) пневмонію.

Патологоанатомічні зміни при крупозній превмонії зазнають кілька стадій процесу: стадію припливу (від 12 год до 3 діб), стадію «червоної гепатизації» (1–3 доби), стадію «сірої гепатизації» (2–6 діб), завершальну стадію запалення (9–11 діб). У стадії припливу легеня збільшена в об'ємі, тканина її набрякла і повнокровна. У стадії «червоної гепатизації» ексудат збагачується на фібрин та еритроцити. Легені за щільністю нагадують печінку, на розтині — темно-червоні. Регіонарні за віддаленням до ураженої частини легені лімфатичні вузли збільшені, повні крові. Колір моркв'яно-рожевий. Стадія «сірої гепатизації» виникає на 4–6-ту добу хвороби; склад ексудату змінюється: зникають еритроцити, зростає кількість нейтрофілів, посилюється їх фібринолітична дія.

Легеня в цій стадії збільшена, щільна, важка, на плеврі значні фібринозні плівки (плевропневмонія). При розтині — легеня сірого кольору, з зернистої поверхні стікає каламутна рідина, лімфатичні вузли кореня легені збільшені, біло-рожевого кольору. У завершальній стадії запалення ексудат під впливом протеолітичних ферментів нейтрофілів і макрофагів розсмоктується. Інколи серед дрібнозернистого детриту знаходяться залишки фібрину.

Ускладнення крупозної пневмонії поділяють на легеневі й позалегеневі. До перших належать карніфікація, бронхоектазія, абсцедування, гангрена. Позалегеневі ускладнення спостерігаються при генералізації інфекції: гнійний медіастиніт і перикардит, виразковий ендокардит, перитоніт, гнійний менінгіт, гнійний артрит та ін.

Смерть при крупозній пневмонії настає від серцевої декомпенсації або від ускладнень.

***Асфіксія** — тяжка гостра дихальна недостатність, при якій у кров перестає надходити кисень і не виводиться вуглекислий газ.*

Асфіксія виникає при сильному пригніченні дихального центру, порушенні проведення імпульсів до дихальних м'язів, паралічі дихальної мускулатури, різкому обмеженні руху грудної клітки, порушеннях акту ковтання, пов'язаних з ураженням центральної нервової системи.

Асфіксія може розвиватися у зв'язку зі змінами у дихальних шляхах і легенях: при здавленні ззовні, закупорці їх просвіту (сторонні тіла, пухлина, наявність рідини, попадання блювотних мас або навколишніх вод), двосторонньому пневмотораксі, набряку слизової оболонки бронхів, фібринозному ексудаті при дифтерії.

У розвитку синдрому виділяють чотири періоди.

Перший період характеризується різко вираженою інспіративною задишкою. Високий тонус дихального центру, який визваний гіперкапнією, що зростає, зумовлює все більшу силу скорочень дихальних м'язів. У цьому періоді переважає тонус симпатичного відділу вегетативної нервової системи (розвивається збудження, розширюються зіниці, спостерігається тахікардія, підвищується артеріальний тиск), можливі судоми.

При **другому періоді** поступово подовжується і посилюється видих, задишка стає експіраторною. Перешкода в дихальних шляхах призводить до затримки повітря в легенях, їх роздування, тому вдих скорочується, а видих подовжується. Переважає тонус парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи (звуження зіниць, брадикардія, зниження артеріального тиску, вагус-пульс).

Третій період (передтермінальний) характеризується зупинкою дихання в результаті пригнічуючої дії високої концентрації вуглекислоти на дихальний центр. Артеріальний тиск різко знижений, відзначається паралітичне розширення зіниць, втрата свідомості. Після зупинки дихання з'являються кілька рідких судорожних дихальних рухів (гаспінг-дихання), після яких настає параліч дихання.

Четвертий період (термінальний). Для нього характерні глибокі віддихи типу гаспінг-дихання. Смерть настає від паралічу бульбарного дихального центру. Серце продовжує скорочуватися після зупинки дихання 5–15 хв. У цей час ще можливе оживлення людини яка задихнулася.

У клінічній практиці дуже важливо визначити, в якому періоді знаходиться потерпілий, щоб правильно і своєчасно надати допомогу.

17.3. Порушення регуляції дихального акту

Порушення зовнішнього дихання виявляються змінами частоти, глибини і періодичності дихальних рухів на відміну від дихального комфорту, коли людина дихає, не помічаючи цього процесу (**еупное**).

Брадипное — зменшення частоти дихальних рухів. Розвивається внаслідок впливу на дихальний центр патогенних факторів, що знижують збудливість дихальних нейронів; під час підвищеного артеріального тиску (рефлекс із барорецепторів дуги аорти і сонної пазухи); у разі гіпероксії (періодичного збудження хеморецепторів, чутливих до зниження напруженості молекулярного кисню в артеріальній крові).

Гіперпное — часте глибоке дихання — виникає у відповідь на посилену м'язову роботу, внаслідок рефлекторної чи гуморальної стимуляції дихального центру при зниженні парціального тиску кисню у повітрі, при анемії, ацидозі, емоційних навантаженнях тощо.

Тахіпное, або **поліпное,** — часте поверхневе дихання — виникає тоді, коли, з одного боку, спостерігається активізація центру вдиху, а з другого — надмірна стимуляція факторів, які гальмують його. Тахіпное супроводжує такі патологічні стани, як гарячка, функціональні порушення нервової системи, ураження легень (пневмонія, набряк, ателектаз тощо), біль при пошкодженні грудної клітки, плевриті, які обмежують глибину дихання і збільшують його частоту («щадне» дихання). При частому поверхневому диханні газообмін порушується, тому що відбувається вентиляція мертвого простору, а не альвеол.

Апное — тимчасова зупинка дихання — виникає при зниженні рефлекторної чи хімічної стимуляції дії дихального центру, частіше внаслідок зменшення напруженості в артеріальній крові CO_2.

При дихальній недостатності та деяких інших патологічних процесах у людини виникає відчуття нестачі повітря і пов'язана з ним потреба посилити дихання, що називається задишкою, або **диспное.**

За звичайних умов людина не контролює свого дихання свідомістю, при задишці виникає неприємне відчуття недостатності повітря, і людина свідомо намагається посилити дихання і позбавитися цього відчуття.

В залежності від структури дихального акту виділяють інспіраторну (якщо посилений вдих) і експіраторну (якщо посилений видих) задишки. У здорової людини інспіраторна задишка виникає під час емоційного сплеску та при виконанні важкої м'язової роботи.

Інспіраторна задишка спостерігається при збудженні дихального центру, серцевій недостатності, анемії, деструктивних порушеннях дихання, органічних і функціональних ураженнях центральної нервової системи, недостатньої оксигенації крові та ін.

Експіраторна задишка характерна для обструктивних розладів дихання.

Етіологія і патогенез диспное при різних процесах вивчені недостатньо. Очевидно, розвиток задишки пов'язаний із постійною сти-

муляцією центру вдиху, збудження якого поширюється не тільки до дихальних м'язів, а й до розташованих вище відділів центральної нервової системи, де, мабуть, і формується відчуття недостатності дихання.

Періодичне дихання характеризується чергуванням зупинок дихання (апное) та періодів відновлення дихальної діяльності (рис. 17.1).

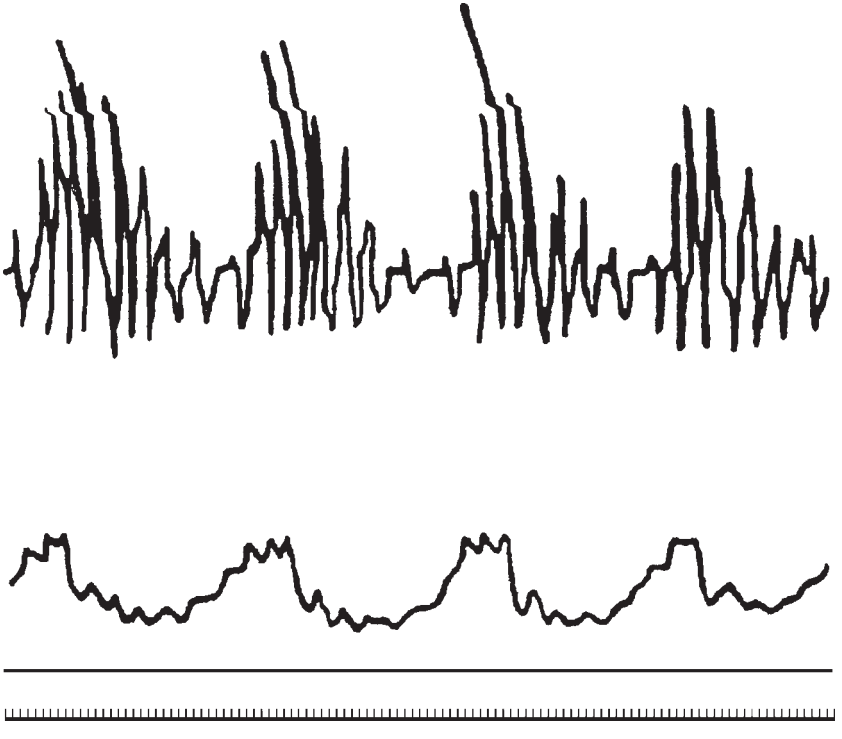


Рис. 17.1. Періодичне дихання при анемії мозку.
Відповідно до періодів задишки має місце підвищення артеріального тиску
(за І.Р. Петровим)

Дихання Чейна — Стокса характеризується циклами: спочатку йдуть дихальні рухи, які наростають за амплітудою до гіперпное, а потім, їх зменшення аж до апное, після чого цикл повторюється.

Для **дихання Біота** характерні повторення періодів апное і відновлення дихальної активності без зміни амплітуди дихальних рухів.

Дихання Біота виникає частіш за все при ураженнях центральної нервової системи, дихання Чейна — Стокса характерне для гіпоксичних станів. Періодичне дихання свідчить про глибоке пригнічення

дихального центру. Нормальної концентрації вуглекислоти вже недостатньо для його стимуляції, і настає зупинка дихання. Але в період апное pCO_2 швидко наростає, на це підвищення реагує навіть пригнічений дихальний центр — дихання відновлюється. Та все ж відновлення вентиляції призводить до зниження pCO_2 і дихання знову зупиняється до того часу, поки вуглекислота знову не накопичиться у великій кількості.

Термінальне дихання спостерігається, звичайно, при тяжких станах організму, що характеризують передсмертну стадію життя.

Дихання Куссмауля — «велике», «шумне» дихання з могутнім вдихом та активним видихом і форсованим скороченням експіраторних м'язів — спостерігається при уремічній і гіперглікемічній комах. Дихання Куссмауля виникає в результаті порушення збудження дихального центру на тлі гіпоксії мозку, ацидозу та інших токсичних явищ.

Апнейстичне дихання характеризується інспіраторним посиленням із зупинкою дихання на висоті вдиху. У формуванні вдиху беруть участь всі дихальні і допоміжні м'язи, голова під час вдиху відкидується назад, широко розкривається рот, хворий намагається вдихнути максимальну кількість повітря.

Гаспінг-дихання — поява поодиноких, рідких, судомних дихальних рухів після зупинки дихання в результаті паралічу дихального центру при асфіксії або крововтраті.

Базисні поняття (визначення)

Періодичне дихання — вид дихання, при якому дихальні рухи змінюються дихальними паузами — апное.

Обструктивна дихальна недостатність — форма дихальної недостатності, яка пов'язана з порушенням прохідності дихальних шляхів.

Рестриктивна дихальна недостатність — форма дихальної недостатності, пов'язана з порушенням розтяжності альвеолярної тканини.

Сурфактант — поверхнево-активна речовина, що вистилає внутрішню стінку альвеол.

Глава 18

ПАТОЛОГІЧНА ФІЗІОЛОГІЯ СИСТЕМИ ТРАВЛЕННЯ

18.1. Недостатність травлення

Недостатність травлення *— це такий стан шлунково-кишкового тракту, який не забезпечує достатнього засвоєння їжі, що потрапляє в організм.*

До порушень травлення можуть призвести такі причини:

— погрішності в харчуванні (вживання надмірно гарячої їжі, сухої їжі тощо);

— уроджені аномалії травного тракту;

— післяопераційні стани;

— іонізуюча радіація (особливо чутливі до неї діти);

— отруєння солями важких металів або отрутами рослинного походження;

— зловживання алкоголем і тютюнокурінням;

— інфекційні захворювання (дизентерія, черевний тиф та ін.);

— психоемоційні фактори;

— пухлини.

Як наслідок недостатності травлення розвиваються негативний азотистий баланс, гіпопротеїнемія, гіповітамінози, явища неповного голодування, виснаження організму, порушення реактивності.

Недостатність травлення може розвиватися при порушенні роботи всього травного тракту чи його відділів.

18.2. Види травлення

Відповідно до сучасних уявлень розрізняють три види травлення: порожнинне (дистантне), пристінкове (мембранне), внутрішньоклітинне.

Порожнинне (позаклітинне, дистантне) травлення відбувається в травному каналі й полягає в руйнуванні складних тканин і клітин, деградації хімічних комплексів і розриві первинних хімічних зв'язків у молекулах біополімерів. Механічно подрібнена їжа обробляється

ферментами травлення ендокринних залоз, які зумовлюють ферментативний гідроліз у порожнинах шлунково-кишкового тракту.

Пристінкове (мембранне) травлення відбувається на поверхні кишкових клітин (ентероцитів) у зоні посмугованої облямівки, утвореної мікроворсинками ентероцитів і полягає в завершенні ферментативного гідролізу харчових речовин.

Мембранне травлення характеризується поєднанням процесів ферментації харчових речовин і їхнього всмоктування. Це поєднання зумовлене тим, що гідроліз завершується, а транспортування починається на одній і тій же поверхні. Воно також характеризується високою швидкістю процесів гідролізу, що зумовлена щільним контактом харчових речовин, які надходять у пори посмугованої облямівки, з мембраною мікроворсинок та високою стерильністю внаслідок малого розміру пор між мікроворсинками і недоступністю зони мембранного травлення для бактерій.

В умовах патології можуть спостерігатися зміни: 1) структури ворсинок; 2) ультраструктури поверхні кишкових клітин; 3) ферментативного шару кишкової поверхні; 4) сорбційних властивостей клітинних мембран; 5) моторики, при яких порушується перенесення субстратів із порожнини кишки на її поверхню.

Скорочення травної поверхні за рахунок зменшення кількості ворсинок або мікроворсинок на одиницю площі кишкової стінки (внаслідок їх атрофії) спостерігається при гіпо- і гіпертермії, гарячці, вірусних захворюваннях, холері, при застосуванні деяких антибіотиків (неоміцин), резекції шлунка та ін.

Порушення ферментативного шару кишкової поверхні виникає при непереносності молока, пов'язаної з різким зменшенням або відсутністю β-галактозидази (лактази) в шарі кишкової облямівки ентероцитів. Непереносність сахарози спостерігається при дефіциті інших кишкових дисахаридаз (мальтази, сахарази). Зміна сорбційних властивостей кишки відносно ферментів, як одна з причин порушення мембранного травлення, спостерігається у дітей при резекції шлунка щодо амілази. Значну роль ураження кишкового епітелію і виникнення при цьому порушень мембранного травлення спостерігається в патогенезі інтоксикацій, променевої хвороби та інших видах патології.

18.3. Порушення секреції шлунка

За нормальних умов виробляється близько 2 л шлункового соку на добу. Порушення відділення шлункового соку може проявлятися у вигляді гіпер- і гіпосекреції.

Гіперсекреція шлункового соку характеризується не тільки збільшенням кількості секрету, а й підвищенням утворення соляної кислоти (гіперхлоргідрія). Гіперсекреція спостерігається при виразковій хворобі дванадцятипалої кишки, пілороспазмі і пілоростенозі, під впливом охолодження, алкоголю, гарячої їжі та деяких лікарських препаратів (саліцилати, інсулін, бутадіон, кортизон та ін.).

Гіпосекреція шлункового соку звичайно поєднується зі зниженням кислотного вмісту (гіпохлоргідрія). Зниження секреції шлункового соку спостерігається при гострому і хронічному гастритах, пухлинах шлунка, зневодненні організму.

Ахлоргідрія — стан, при якому в шлунковому соку немає вільної соляної кислоти. Якщо залози шлунка втрачають здатність виділяти соляну кислоту і ферменти, то говорять про **ахілію** (відсутність шлункового соку). Ахілія характерна для пізніх стадій атрофічного гастриту, раку шлунка і перніціозної анемії. Гіпосекреція в поєднанні з гіпоацидним станом призводить до зниження перетравлювальної здатності шлункового соку.

Основним регулятором шлункової секреції є дванадцятипала кишка. Основні діючі фактори: нервові, гормональні, місцеві.

18.4. Порушення моторики шлунка

Порушення моторики шлунка характеризується змінами перистальтики (гіпер- і гіпокінез) і м'язового тонусу (гіпер- і гіпотонус).

Порушення рухової функції шлунка клінічно проявляються гикавкою, печією, нудотою, блювотою і проносом.

***Печія** (pyrosis) — відчуття печіння в нижньому відділі стравоходу при закиданні кислого вмісту шлунка в стравохід з антиперистальтичною хвилею при відкритому кардіальному сфінктері.*

На рівні контакту зі шлунковим вмістом виникає спазм стравоходу, а вище — його антиперистальтика. Встановлено, що стравохід не має анатомічного сфінктера у своїй нижній частині, функціонально його роль виконується шляхом натягання нижньої частини стравоходу в місці його проходження через діафрагму (Kunath, 1979). Якщо натяг ослаблений унаслідок атонії нижньої частини стравоходу, можливий **рефлюкс,** тобто закидання кислого вмісту шлунка в стравохід. При печії рекомендують виключати з раціону гостру їжу, що збуджує шлункову секрецію, або призначають антацидні препарати, які знижують кислотність. Прийом харчової соди (як це дуже часто роблять у домашніх умовах) для нейтралізації підвищеної кислотності показаний не всім, оскільки, при хімічній реакції соди із соляною кислотою

виділяється вуглекислий газ, який розтягує шлунок. Це небезпечно, по-перше, при виразці шлунка (можливий прорив), а по-друге, печія може не зникнути, а тільки посилитися, тому що розтягання шлунка сприяє подальшому посиленню шлункової секреції і закиданню вмісту в стравохід. Доцільніше для припинення приступу печії з'їсти що-небудь солодке, наприклад ложку цукру або меду, оскільки в цих харчах містяться моносахариди, які пригнічують секрецію HCl.

У випадках тривалої і болісної печії стравохідний рефлюкс можна лікувати хірургічно: нижній відділ стравоходу натягають і в такому положенні фіксують шматками діафрагми.

***Блювота** (vomitus) — складний рефлекторний акт, у результаті якого вміст шлунка виходить через рот назовні.*

За механізмом розвитку блювоту називають:

— *шлунковою* (виникає при подразненні рецепторів шлунка недоброякісною їжею чи токсинами при гіперзбудливості в умовах патології);

— *периферичною* (викликаними імпульсами з периферичних рефлексогенних зон);

— *центральною* (при пухлинах та інших патологічних процесах поблизу IV шлуночка, тому що центр блювоти розташований у нижній частині дна IV шлуночка поруч з дихальним і кашлевим центрами);

— *умовно-рефлекторною* (при поєднанні індиферентного подразника з ін'єкціями апоморфіну).

Перистальтика кишечника при блювоті підсилюється і може приймати зворотний напрямок (антиперистальтика).

Блювота є захисною реакцією, коли вона спрямована на очищення шлунково-кишкового тракту від токсичних речовин, недоброякісної чи незасвоюваної їжі. Однак тривала, значна і болісна блювота (при токсичній диспепсії в дітей, тяжких токсикозах вагітності та ін.) викликає в організмі серйозні зміни: недостатність травлення; виснаження; зневоднення і гіповолемію; порушення кровообігу. При цьому розвиваються: гіпокаліємія; гіпонатріємія; гіпохлоремія на тлі метаболічного алкалозу (наслідком цього можуть бути приступи судом); шлункова тетанія; зниження кліренса креатину; гіперазотемія. Усі перелічені порушення в організмі спричиняють найтяжчу інтоксикцію.

Нудота (nausea) часто передує блювоті і настає під впливом тих самих причин.

Блювота супроводжується слинотечею, слабкістю, збліднення, похолоданням кінцівок, падінням артеріального тиску, що розвивається внаслідок порушення парасимпатичного, а потім і симпатичного відділів вегетативної нервової системи.

***Гикавка** (singultus) настає в результаті поєднання швидкого спазму діафрагми, судомного скорочення шлунка і раптового сильного вдиху при звуженні голосової щілини.*

При захворюваннях шлунково-кишкового тракту й інших органів черевної порожнини гикавка має рефлекторне походження, тому що патологічні імпульси з уражених тканин збуджують центр діафрагмального нерва.

***Проноси** — це стани, що характеризуються частими і рідкими випорожненням, можливо з домішкою великої кількості слизу, а також значним посиленням моторики кишечника.*

У своїй основі проноси являють собою захисно-пристосувальну реакцію, оскільки сприяють звільненню організму від токсичних речовин і спорожнюванню хворого кишечника. Однак організм при цьому втрачає, як правило, велику кількість води (може розвитися зневоднювання) і лужних продуктів (може розвитися негазовий видільний ацидоз).

Посилення рухової функції кишечника виникає при запальних процесах (ентерит, коліт). У результаті посилення перистальтики прискорюється пересування харчових мас у кишечнику, погіршується їхнє травлення й усмоктування, розвивається диспепсія. Тривалий пронос призводить до порушення водно-сольового обміну і виснаження.

Ослаблення перистальтики спостерігається при зменшенні рефлекторних подразнень, при малому обсязі їжі, підвищеному травленні в шлунку, при зниженій збудливості центру блукаючого нерва. При тривалому ослабленні перистальтики розвивається запор, настає інтоксикація організму, метеоризм (скупчення газів).

18.5. Непрохідність кишок

Гостра непрохідність кишок буває механічною (при здавленні, завороті, закупорці каловими масами) і динамічною (внаслідок спазму або паралічу м'язової оболонки кишок). Непрохідність виникає внаслідок вродженої аномалії, гельмінтозу, як післяопераційне ускладнення, при недоїданні та вживанні недоброякісної їжі.

Початкові ланки патогенезу непрохідності багато в чому визначаються причинами, які її зумовили. Так, паралітична непрохідність (післяопераційна і при перитоніті) часто буває зумовлена потужним розрядом симпатоадреналевої системи й активацією α- і β-адренергічних рецепторів, що гальмують скорочення м'язової оболонки кишок.

Подальший розвиток порушень в організмі, викликаних непрохідністю, має багато спільного при непрохідності різної етіології. Вирі-

шальну роль при цьому відіграють порушення водно-електролітного обміну, зумовлені порушеннями секреції (звичайно, підвищенням) і зворотного всмоктування травних соків. Виникає блювота, зневоднювання (за добу може втрачатися до 5–7 л травних секретів), втрата іонів натрію, калію, водню, гідрокарбонатів і хлоридів. Розвивається гіповолемія, гіпотензія і гемоконцентрація, у результаті чого порушується кровообіг і виникає картина, що нагадує шок. Втрата іонів калію спричиняє розвиток атонії кишок.

При непрохідності також виникають порушення кислотно-основної рівноваги. Часто виведення гідрокарбонатів (панкреатичний і кишковий соки) перевищує втрату іонів водню (шлунковий сік), у результаті чого розвивається негазовий ацидоз. Розвитку ацидозу також сприяє погіршання кровопостачання і порушення функції нирок. Якщо переважає виведення кислого шлункового вмісту, виникає негазовий алкалоз.

18.6. Виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки

Виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки *— хронічне захворювання, що має поліциклічний перебіг і характеризується появою дефектів на слизовій оболонці шлунка або луковиці дванадцятипалої кишки.*

Основоположником вчення про виразкову хворобу вважають Крювельє, що у 1829–1835 рр. узагальнив результати багаторічних спостережень за хворими і висловив думку про етіологію і патогенетичні механізми розвитку виразкової хвороби.

В етіології виразкової хвороби визначальними є: емоційна і фізична перенапруження, різні стресові ситуації, погрішності в харчуванні, професійні шкідливості, лікарські засоби, генетичні фактори.

Крім нейрогенних, аліментарних і ендокринних факторів, у етіології виразки визначну роль відводять бактеріям типу Helicobacter pylori, що знаходиться у фундальному відділі шлунка. Активація хелікобактерій викликає набрякання і дисфункцію епітелію шлункової стінки і фундальних залоз, сприяючи тим самим формуванню дефекту слизової оболонки.

У патогенезі виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки основне значення має порушення рівноваги між ушкоджувальними і захисними факторами.

До факторів, що ушкоджують, належать дія агресивного шлункового соку (пептична теорія Квінке, розроблена наприкінці XIX ст.).

Відповідно до цієї теорії, для утворення виразки шлунка визначальне значення має підвищення кислотності та перетравлювальної сили шлункового соку. Однак вона не є вичерпною. Крім того, були запропоновані механічна теорія Ашоффа, судинна теорія Вірхова, кортико-вісцеральна — К.М. Бикова і І.Т. Курцина, запальна теорія Конгейма та ін.

Згідно з цими теоріями, ушкоджувальними факторами є також збільшення концентрації гістаміну, глюкокортикоїдів, а також механічне, термічне і хімічне пошкодження слизової оболонки шлунка.

Певну роль у патогенезі виразки відіграють порушення перетравлення їжі, розвиток процесів бродіння і гниття, утворення токсичних речовин і всмоктування їх у кров. Велике значення при цьому має утворення підвищеної кількості біологічно активних речовин, особливо кінінів, що виникають унаслідок передчасної активації панкреатичних ферментів (потрапляння кишкового вмісту з роздутої та переповненої кишки в протоку підшлункової залози).

Захисну роль виконують висока регенеративна здатність слизової оболонки, слиз, що вкриває її, та адекватне кровопостачання.

В експерименті утворення виразки шлунка і дванадцятипалої кишки у тварин можна викликати за допомогою речовин, що посилюють шлункову секрецію та підвищують кислотність шлункового соку (пентагастрин, гістамін, резерпін, атофан, нестероїдні протизапальні засоби — індометацин, бутадіон, ортофен та ін.), а також за допомогою хронічного подразнення блукаючого нерва, який стимулює шлункову секрецію і вироблення гастрину.

Клінічні симптоми виразки. Для виразки шлунка характерний біль відразу після прийому їжі, нудота, блювота, печія, відрижка, проноси. Для виразки дванадцятипалої кишки більш специфічний біль у нічний час і «голодні» болі, блювота, слинотеча, запори, метеоризм. На R-грамі в місці локалізації виразки видна так звана «ніша» (рис. VIII).

В результаті виразкової хвороби виникають численні ускладнення: масивна кровотеча з некротизованої судини, перфорація, або прорив стінки шлунка або дванадцятипалої кишки (призводить до гострого розлитого перитоніту, тобто до гнійно-фібринозного запалення очеревини), пенетрація (виразка руйнує стінку шлунка, але перфоративний отвір відкривається в тому місці, де через реактивне запалення шлунок спаявся з розташованими поряд органами — підшлунковою залозою, печінкою, жовчним міхуром та ін.). Пенетрація супроводжується перетравлюванням шлунковим соком тканин прилеглого органа та його запаленням. Найбільш серйозним ускладненням виразки є малігнізація — переродження в злоякісну пухлину — рак (рис. IX).

Частіше за інші захворювання до малігнізації схильна кальозна виразка (з дуже щільними домозоліними краями, вираженим розростанням сполучної тканини в стінках і на дні виразки, склерозом судин, унаслідок якого порушується кровопостачання стінки шлунка й утворення слизового бар'єра).

При загоєнні виразки на її місці утворюється грубий рубець, який може призвести до стенозу (звуження вихідного отвору), а у випадку майже повного закриття виходу зі шлунка — до розтягування шлунка харчовими масами, нестримного блювання, утрати великої кількості хлоридів (у хворих може розвиватися хлоргідропенічна уремія).

Загальні принципи фармакотерапії. Лікування — комплексне, індивідуальне. В період загострення виразкової хвороби — в умовах стаціонару: постільний режим, лікувальне харчування, медикаментозні засоби (транквілізатори, холінолітики, спазмолітики, протигістамінні препарати, антациди), теплові процедури. Забороняється паління, вживання алкогольних напоїв.

Останніми роками розроблено багато схем лікування виразкової хвороби антибіотиками, що дають гарні результати. При необхідності проводять хірургічне лікування.

Виразкова хвороба широко поширена в Індії, Індонезії та Східній Африці. Її виникнення пов'язують з уживанням великої кількості продуктів, що подразнюють слизову оболонку шлунка і дванадцятипалої кишки: горіхи бетелю, гострі приправи до їжі й т. д.

18.7. Гастрити

Гастрит *— запалення слизової оболонки шлунка.*

Розрізняють гострий і хронічний гастрити. Причинами виникнення гострого гастриту найчастіше є екзогенні фактори:

— аліментарний фактор (прийом недоброякісної, гострої, гарячої чи занадто холодної їжі, міцних алкогольних напоїв);

— дія деяких лікарських засобів (саліцилати, атофан, бутадіон та ін.);

— алергічна реакція на деякі харчові продукти (яйця, риба);

— інфекційні захворювання (грип, кір, скарлатина).

Крім перелічених факторів, для розвитку хронічного гастриту мають значення порушення в гормональній системі, хронічні септичні осередки, хронічні інфекції, порушення обміну речовин та ін.

Провідну роль у патогенезі гастритів відіграють порушення нервових і гуморально-гормональних механізмів, що регулюють травлення,

а також безпосереднє ураження слизової оболонки і залозистого апарату шлунка.

Основні клінічні ознаки. Гострий гастрит: запальний процес розвивається через 2–3 год після того, як подразник потрапить у шлунок, і проявляється втратою апетиту, неприємним присмаком у роті, нудотою, блідістю, прискоренням пульсу, болем у епігастральній ділянці.

Хронічний гастрит нерідко має безсимптомний перебіг. Основний синдром: шлункова і кишкова диспепсії, запори, почуття тиску в надчеревній ділянці після прийому їжі, відрижка повітрям, зригування їжею, нудота, рідко блювота, анорексія, можливе зменшення маси тіла, метеоризм, гіпотонія, анемія.

Загальні принципи фармакотерапії. Гострий гастрит: дієтотерапія, постільний режим, в'яжучі й антацидні лікарські засоби, спазмолітики.

Хронічний гастрит: комплексна, диференційована, тривала терапія. Провідне значення має лікувальне харчування, з урахуванням секреторної функції шлунка. Застосовують препарати шлункового соку (при гастритах із недостатньою секрецією) і препарати, що знижують секрецію шлунка (при гастритах із підвищеною кислотністю), теплові процедури, спазмолітичні та холінолітичні засоби (рис. XVI, XVII).

18.8. Панкреатит

***Панкреатит** — запалення підшлункової залози, часто перебігає гостро і супроводжується розвитком панкреатичного шоку, небезпечного для життя.*

В етіології панкреатиту істотного значення надають зловживанню алкоголем, що супроводжується переїданням, вживанням значної кількості жирної їжі, жовчним каменям і поліпам протоки підшлункової залози, холицистітам та ін.

Основною ланкою патогенезу панкреатиту є передчасна активація ферментів (трипсину, калікреїну, еластази, фосфоліпази А) безпосередньо в протоках і клітинах залози, що відбувається під дією ентерокінази, жовчі та при ушкодженні панкреоцитів. Найчастіше хвороба починається бурхливо, інтенсивними болями у верхній половині живота, що супроводжується картиною шоку і колапсу.

Болі локалізуються в надчеревній ділянці і навколо пупка, іррадіюють вліво, а нерідко й управо (оперізувальний біль). Під час розвитку шоку обличчя хворого стає попелясто-сірим, пульс — ниткоподібним. Виникнення шоку пов'язане з поширенням запального процесу підшлункової залози і здавленням нею черевного сплетення. Під час

приступу спостерігається здуття живота, нудота, блювота, але черевні м'язи при цьому напружені мало.

Профілактика: боротьба з ожирінням, переїданням, зловживанням спиртними напоями, своєчасне лікування холециститів, жовчнокам'яної хвороби та захворювань шлунково-кишкового тракту.

Лікування запального процесу здійснюють антибіотиками. Обов'язковим є голодування протягом 2–4 днів, після чого призначають дієту, багату на вуглеводи (цукор, білі сухарі, рис, протерті овочі, фруктові соки, сир, нежирне молоко). Повністю вилучають з раціону жири і тваринні білки. Для підтримки нормального рівня кальцію внутрішньовенно вводять глюконат кальцію. Протишокові заходи, стероїдні гормони, інгібітори протеаз призначають у найбільш тяжких випадках.

Хронічний панкреатит найчастіше розвивається в результаті запального процесу в жовчних шляхах. Серед причин хронічного панкреатиту на першому місці знаходяться холецистити, холецистохолангіти, холангіти, цироз печінки і гепатити. Особливе значення у виникненні хронічного панкреатиту має переїдання, хронічний алкоголізм, венозний застій, зумовлений патологією печінки, численні гострі інфекції — черевний тиф, скарлатина, ангіна та ін., а також туберкульоз, малярія, сифіліс і отруєння свинцем, кобальтом, ртуттю, фосфором, миш'яком та ін.

Захворювання має періодичні загострення. Хворі найчастіше скаржаться на біль у лівому верхньому квадраті живота, рідше в надчеревній ділянці ліворуч, який іррадіює в ліве підребер'я, спину і посилюється надвечір; іноді біль симулює стенокардію. Можуть з'являтися зони підвищеної шкірної чутливості в ділянці 8–10 сегмента ліворуч — зони Геда — Захар'їна.

Другий важливий синдром хронічного панкреатиту: диспептичні явища, порушення апетиту, спрага, нудота, відраза до їжі, особливо до жирної та смаженої, метеоризм, проноси, схуднення, стеаторея, гіперглікемія, глюкозурія, гіпорегенераторна анемія, лейкоцитоз, прискорення ШОЕ.

Біохімічні тести в діагностиці хронічного панкреатиту такі:

— зменшення ферментів — трипсину, амілази, ліпази;

— зменшення об'єму секреції — низька карбонатна лужність;

— зниження функціональної активності підшлункової залози.

Лікування в період загострення проводиться в умовах стаціонару. Рекомендується підшкірне введення фізіологічного розчину (0,5–1 л), переливання крові або плазми, дієтичний стіл № 5, вітаміни, наркотичні анальгетики, стероїди. Загострення запального процесу є підста-

вою для призначення антибіотиків. Доцільне призначення ліпотропних речовин — ліпокаїну, метіоніну.

При безуспішності консервативного лікування прибігають до хірургічного втручання — розтину капсули, резекції хвостової частини або голівки залози.

Базисні поняття (визначення)

Ахілія — відсутність виділення шлункового соку.

Ахлоргідрія — відсутність соляної кислоти в шлунковому соку.

Ахолія — відсутність надходження жовчі в кишечник.

Гастрин — гормон, що продукується слизовою оболонкою і стимулює через кров діяльність шлункових залоз.

Гіперсалівація — збільшення секреції слинних залоз, збільшення слинотечі.

Глава 19
ПАТОЛОГІЧНА ФІЗІОЛОГІЯ ПЕЧІНКИ

Печінка в організмі людини і тварин виконує важливі та багатогранні функції, спрямовані на збереження гомеостазу. До них належать:

— утворення жовчних пігментів, синтез холестерину і секреція жовчі;

— знешкодження токсичних продуктів, які потрапляють із шлунково-кишкового тракту;

— синтез білків, у тому числі й протеїнів плазми крові;

— депонування, переамінування і дезамінування амінокислот, утворення сечовини і синтез креатину;

— синтез глікогену із моносахаридів і невуглеводних продуктів;

— окиснення жирних кислот, утворення ацетонових і кетонових тіл;

— депонування і обмін багатьох вітамінів (А, В, К);

— депонування мікроелементів (іонів заліза, міді, цинку та ін.);

— регуляція рівноваги між згортальною та протизгортальною системами крові (у печінці синтезуються: протромбін, фібриноген, проакцелерин — фактори згортальної системи крові; у гладких клітинах печінки утворюється гепарин — найбільш міцний антикоагулянт);

— руйнування деяких мікроорганізмів, бактеріальних та інших токсинів;

— депонування плазми крові та формених елементів; регуляція загального об'єму крові;

— участь у травленні, оскільки жовч і жовчні пігменти, що містяться в ній, активують панкреатичну ліпазу і емульгують жири, сприяючи тим самим їх розщепленню;

— участь в імунологічних реакціях, оскільки є місцем дуже великого скупчення імунокомпетентних клітин (купферовські клітини) і продукує фактор, який сприяє активації Т-супресорів;

— забезпечення кровотворення плоду.

Таким чином, печінка є унікальним і складно функціонуючим органом. Недарма Людвіг назвав її «великою біохімічною лабораторією організму».

19.1. Класифікація хвороб печінки

Хвороби печінки різноманітні, вони можуть бути набутими і спадковими, поділяються на запальні — гепатити (в паренхімі і стромі печінки переважають запальні процеси), дистрофічні — гепатози (в основі ураження печінки лежать дистрофічні і некротичні зміни її паренхіми — цирози), травми, пухлини (рак), гельмінтози печінки.

19.2. Гепатити

***Гепатит** — патологічний процес, який характеризується дистрофічними і некротичними змінами гепатоцитів і запальною інфільтрацією строми органа.*

Він може бути самостійним захворюванням — первинний гепатит — і розвиватися як прояв інших захворювань — вторинний гепатит (сифілітичний та ін.).

Етіологія. *Первинний гепатит* викликають віруси A, B, C, D. Віруси C та D відкриті в останні 10 років.

Вторинний гепатит виникає при багатьох інфекційних захворюваннях, екзогенних (алкоголь) і ендогенних інтоксикаціях гепатотропними отрутами (похідні хлору, бензолу, свинцю, миш'яку, фосфору, ртуті, марганцю), ураженнях травного тракту.

Клінічні симптоми. Біль в зоні печінки, жовтяничність склер, слизових оболонок, шкірних покривів, геморагічний синдром, анемія, диспепсія, дискінезія жовчних шляхів, олігурія, протеїнурія, уробілірубінемія, при тяжкій формі — недостатність функції печінки — кома. Якщо зробити пункційну біопсію, діагностується жирова дистрофія печінки і некроз клітин у центрі часточки. При пальпації — печінка і селезінка збільшені в розмірах, спостерігається гепатолієнальний синдром.

В повсякденній практиці найчастіше зустрічаються вірусні та алкогольні гепатити.

***Вірусний гепатит** — інфекційне захворювання, викликане вірусом A, B, C або D.*

Вперше науковий опис хвороби дав видатний російський терапевт С.П. Боткін, і тому лікарі часто називають вірусний гепатит хворобою Боткіна, або епідемічним інфекційним гепатитом, оскільки він характеризується спалахами (епідеміями).

Шлях передачі вірусу типу А від хворого до здорового — фекально-оральний, тобто через забруднену їжу та брудні руки. Тому для вірусного гепатиту типу А характерні спалахи епідемії хвороби і він називається епідемічним інфекційним гепатитом.

Вірус типу В називається сироватковим гепатитом, тому що передається з кров'ю, яку переливають, при ін'єкціях. Джерелом інфекції найчастіше є вірусоносій — донор. Вірус, який проникає в організм, розмножується в лімфатичних вузлах, потім розноситься кров'ю по всьому організму і контролюється в печінці. До вірусів і еритроцитів, які їх несуть, виробляються антитіла. У залежності від реакції ретикулоендотеліальної системи (РЕС) та імунного захисту, розвивається або не розвивається некроз гепатоцитів. Якщо РЕС вдається локалізувати вірус, виникає безжовтянична форма хвороби. Якщо захисні сили не спрацьовують, розвиваються більш тяжкі форми захворювання.

Циклічна жовтянична форма хвороби Боткіна, яка має переджовтяничний і жовтяничний періоди, зустрічається найбільш часто.

У переджовтяничний період печінка збільшується в розмірах, стає червоною через гіперемію судин і набряк її строми. Мікроскопічно видні ушкоджені вірусами зірчасті ендотеліоцити та гістіолімфоцитарна інфільтрація портальних трактів. У гепатоцитах розвиваються явища дистрофії, пов'язані з їхньою гіперфункцією під впливом вірусу.

У жовтяничний період спостерігається балкова дистрофія, а потім некроз гепатоцитів, які утворюють гомогенні ділянки — тільця Каунсілмена. У результаті некрозу гепатоцитів розвивається застій жовчі в жовчних капілярах і ходах, що закінчується печінковою жовтяницею. У відповідь на некроз гепатоцитів наростає лімфогістіоцитарна інфільтрація портальних трактів і синусоїдів.

Одночасно відбувається регенерація гепатоцитів, що може призвести до відновлення паренхіми печінки, або склеротичні процеси, і вірусний гепатит може закінчитися цирозом печінки.

Жовтяниця, що розвивається при хворобі Боткіна, — характерна ознака захворювання. Вона супроводжується множинними крововиливами в шкірі та слизових оболонках, сильним свербежем, що призводить до розчісу шкіри, катарального запалення верхніх дихальних шляхів. Має місце і реакція імунної системи у вигляді збільшення лімфатичних вузлів і селезінки.

19.3. Цироз печінки

***Цироз печінки** — хронічне прогресуюче поліетіологічне захворювання, що характеризується дифузійним розростанням сполучної тканини, патологічною вузловою регенерацією паренхіми з утворенням псевдоклітин, зменшенням кількості функціонально повноцінних гепатоцитів, а також перебудовою структури паренхіми і судинної мережі.*

Зустрічаючись повсюдно, у тому числі й у тропічних країнах, цироз печінки має чіткі морфологічні ознаки:

— дистрофія і некроз гепатоцитів;
— спотворена регенерація;
— дифузійний склероз;
— структурна перебудова;
— деформація печінки.

Причинами цирозу печінки є наслідки низки захворювань, зокрема вірусного й алкогольного гепатиту, холангіту і холангіоліту, а також серцева недостатність, що супроводжується застоєм крові в печінці.

Провідними ланками патогенезу цирозу печінки є гіпоксія і некроз гепатоцитів, паренхіматозна (печінково-клітинна) жовтяниця, геморагічний діатез, недостатність печінки з гепатоцеребральним синдромом, патологічна регенерація паренхіми, що закінчується деформацією органа.

Одним з головних проявів цирозу печінки є портальна гіпертензія, що розвивається у зв'язку з дезорганізацією внутрішньопечінкової течії крові. Вона одержала назву «голова медузи» і спричиняє варикозне розширення вен нижніх двох третин стравоходу, кардинального відділу шлунка, передньої черевної стінки, а потім і варикозне розширення гемороїдальних вен. Це пояснюється компенсаторним розвитком порто-кавальних і кава-кавальних анастомозів.

Цироз печінки супроводжується гепатомегалією і спленомегалією (гепатолієнальний синдром). Поряд зі збільшенням селезінки — результат утруднення відтоку з неї крові — і місцевою гіпоксією розвивається анемія, лейкопенія і тромбоцитопенія, оскільки порушується регуляція кровотворення, виведення з крові старих формених елементів і т. д. Поєднання спленомегалії з цими змінами в системі крові одержало назву **гіперспленізму.** При затяжному цирозі печінки майже завжди спостерігається асцит, походження якого пов'язують з гемодинамічним (застійні явища в портальній системі), гормональним (депонування крові в черевній порожнині призводить до активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи і затримки Na і води в організмі) і можливий дефіцит натрій-уретичного гормону, який виробляється печінкою.

Гинуть хворі при цирозі печінки головним чином від інфекційно-септичних ускладнень і кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу і шлунка (рис. X).

Принципи патогенетичної терапії: гепатопротектори, антиоксиданти, вітаміни, глюкокортикоїди.

19.4. Недостатність печінки

При захворюваннях печінки різної етіології відбувається порушення основних біохімічних процесів, що перебігають у цьому органі, зміна або випадання її функцій. У тяжких випадках розвивається стан, що позначається як недостатність печінки.

***Печінкова недостатність** — це стан, при якому відбувається зниження однієї або декількох функцій печінки нижче рівня, необхідного для забезпечення нормальної життєдіяльності організму.*

За перебігом розрізняють гостру і хронічну, а за кількістю порушених функцій — парціальну і тотальну печінкову недостатність.

У патогенезі печінкової недостатності, крім вільнорадикальної деструкції гепатоцитів та їхніх органел, важливу роль відводять утворенню протипечінкових аутоантитіл і аутосенсибілізованих Т-кілерів, що викликають додаткове аутоалергійне ушкодження гепатоцитів.

Печінкова кома являє собою найбільш тяжкий прояв функціональної недостатності печінки, що характеризується токсичним ураженням центральної нервової системи з глибокими нервово-психічними порушеннями, судорогами, втратою свідомості, розладом життєдіяльності організму.

Причиною печінкової коми можуть бути будь-які захворювання печінки, але найчастіше — вірусний гепатит, токсична дистрофія печінки, цироз, гострий розлад печінкового кровообігу, синдром портальної гіпертензії.

При порушенні антитоксичної функції гепатоцитів або внаслідок наявності колатерального кровообігу між воротною і порожнистими венами (при портальній гіпертензії) у крові накопичується аміак, феноли, токсичні поліпептиди, продукти бактеріального декарбоксилювання амінокислот (тирамін) та інші метаболіти, що надходять із кишок і знешкоджуються патологічно зміненою печінкою. Аміак пригнічує окисні процеси в головному мозку, тому що, з'єднуючись з α-кетоглутаровою кислотою (утворюється глутамінова кислота), звільняє її від участі в циклі трикарбонових кислот. Крім того, у патогенезі печінкової коми велике значення має підвищена циркуляція в крові церебротоксичних речовин (ацетону, бутиленгліколю).

До основних механізмів печінкової коми належать зрушення водно-електролітного обміну (гіпокаліємія як наслідок вторинного гіперальдостеронізму, що виникає при зниженні участі ураженої печінки в метаболізмі альдостерону) і порушення кислотно-основної рівноваги (метаболічний ацидоз) при збільшенні в крові кислих метаболітів.

Розрізняють прекоматозний стан, що характеризується психоемоційними розладами і порушенням свідомості, і власне кому (повна втрата свідомості, пригнічення всіх рефлексів, розлади дихання й артеріальна гіпотензія). Відмінності печінкової коми від інших видів коми полягають в тому, що вона починається з нервових порушень, розладів сну, наявності «ляскаючого» тремору. При прогресуванні коми і впаданні хворого в непритомний стан починаються судоми, з рота відчувається «печінковий» (гнильний) запах.

Печінкова недостатність є результатом різноманітних захворювань печінки: гепатиту, гепатозу, цирозу, порушень печінкового кровообігу та портальної гіпертензії. Хоча тканина печінки має високі регенераторні можливості, при ураженні більшої частини маси печінки її функції можуть знижуватися. Печінкова недостатність призводить до тяжких порушень усіх видів обміну речовин в організмі, в тому числі й ферментного та обміну вітамінів.

Загальні принципи патогенетичної терапії печінкової коми: 1) глюкокортикоїди; 2) ліпотропні засоби; 3) вітамінотерапія; 4) корекція порушення кислотно-лужної рівноваги; 5) засоби, які підтримують нормальний рівень цукру в крові; 6) дезінтоксикаційна терапія; 7) антибіотики; 8) обмінна гемотрансфузія; 9) гемодіаліз; 10) із раціону хворого вилучається білкова їжа.

Під час приступу для усунення спазму жовчного міхура і жовчовивідних протоків показані наркотичні анальгетики (морфін, атропін та ін.).

19.5. Порушення жовчоутворювальної функції печінки

Порушення жовчоутворювальної функції печінки виявляється в збільшенні або зменшенні секреції жовчі, як правило, з одночасною зміною її складу.

Утворення і виділення жовчі — специфічна функція печінки. До складу жовчі входять холестерин, солі жовчних кислот, жовчні пігменти, а також фосфоліпіди і незначна кількість білка.

Холестерин — високомолекулярний ненасичений спирт, похідне холестану, є обов'язковим компонентом жовчі. Основне місце його синтезу в організмі — печінка і шлунок, в яких утворюється 90 % ендогенного холестерину. Синтез відбувається на ендоплазматичній сітці гепатоцитів. Частину холестерину людина одержує з їжею. Холестерин є вихідним матеріалом для синтезу інших стероїдів, зокрема жовчних кислот.

Жовчні кислоти — високомолекулярні кристалічні сполуки, що належать до стеринів, утворюються в печінці. Жовчні кислоти містяться у жовчі в парних сполуках зі глікоколом і таурином. Зв'язані сполу-

ки менш токсичні та краще розчинні, ніж вільні жовчні кислоти, і це полегшує їх секрецію з жовчю. Основними жовчними кислотами в організмі людини є холева, дезоксихолева, хенодезоксихолева і літохолева. Вони відіграють важливу роль у травленні:

— беруть участь у перетравлюванні й усмоктуванні жирів;

— стимулюють моторну функцію шлунка;

— поліпшують усмоктування жиророзчинних вітамінів.

Ці важливі функції змінюються, якщо утруднюється відтік жовчі або порушується синтез жовчних кислот гепатоцитами.

Жовчні пігменти — білірубін і біліверди — також утворюються в печінці. Основним джерелом білірубіну в людини є гемоглобін, до складу якого входить молекула білка (глобін) і 4 молекули гему. Білірубін, як і гем, належить до тетрапіролових похідних.

З біліверду, який, у свою чергу, являє собою продукт окиснювально-відновної трансформації гемоглобіну еритроцитів, утворюється «непрямий» білірубін.

«Непрямим» білірубін називається у зв'язку з тим, що нерозчинний у воді, він знаходиться в плазмі в комплексному з'єднанні з транспортним білком альбуміном і не дає прямої реакції з діазореактивом Ерліха. «Непрямий», чи вільний, білірубін є основним жовчним пігментом, що знаходиться в нормі в крові.

Перетворення гемоглобіну в жовчний пігмент відбувається, головним чином, у клітинах РЕС печінки і частково в клітинах РЕС кісткового мозку селезінки й інших органів. Отже, вміст непрямого білірубіну залежить від інтенсивності гемолізу еритроцитів.

Протягом доби в людині руйнується близько 1 % циркулюючих еритроцитів й у результаті утворюється 100–250 мг «непрямого» білірубіну. У нормі його концентрація в крові не перевищує 16 мкмоль/л. Клітини печінки захоплюють «непрямий» білірубін із крові і перетворюють його в «прямий», чи зв'язаний, за допомогою з'єднання першого з двома молекулами глюкуронової кислоти. Оскільки такий зв'язаний із глюкуроновою кислотою білірубін не з'єднаний з білком, він дає пряму реакцію з діазореактивом Ерліха і може в невеликій кількості в нормі міститися в крові (до 5,0 мкмоль/л за рахунок зворотного повернення в кровоносні капіляри), але в цілому «прямий» білірубін знаходиться тільки в жовчі.

У верхніх відділах тонкого кишечника й у жовчовивідних шляхах під впливом бактеріальних дегідрогеназ «прямий» білірубін перетворюється в безбарвні хромогени: уробіліноген і стеркобіліноген. Останні, окиснюючись на повітрі в сечі та калі, перетворюються в оранжево-жовті пігменти — уробілін і стеркобілін, надаючи сечі солом'я-

но-жовтого, а калу — коричневого кольору. Якщо порушується надходження жовчі в шлунок, то уробілін у сечі та стеркобілін у калі відсутні.

Біологічне значення процесу глюкуронізації білірубіну полягає в підвищенні його розчинності, що сприяє екскреції в жовч і зниженні його токсичності. Порушення обміну білірубіну звичайно призводить до підвищення його вмісту в крові — білірубінемії, а порушення утворення жовчі в печінці та синтезу її складових частин, а також виділення жовчі через жовчні протоки в кров виявляється у вигляді жовтяниці.

Причини порушення жовчоутворювальної функції печінки:

— зміна нейрогуморальної регуляції холепоезу (наприклад, збільшення холепоезу при посиленні тонусу блукаючого нерва);

— аліментарні фактори (білкове голодування, надмірне вживання жирів і яєчних жовтків);

— деякі лікарські препарати (сорбіт, настої кукурудзяних рилець);

— отруєння ціанідами, 2,4-динітрофенолом;

— захворювання печінки, що призводять до порушення секреторної функції гепатоцитів (дистрофія і деструкція), зниження енергетичного обміну в клітинах і зміни реабсорбції компонентів жовчі (гепатит, холангіт, холецистит, гепатоз);

— гіпоксія, гіпо- і гіпертермія, що порушують енергетичний обмін в організмі, у тому числі й у печінці;

— зниження активності кишкової мікрофлори;

— порушення утворення й обміну білірубіну і жовчних кислот і зміни їх вмісту в жовчі.

Головними ланками патогенезу, що зумовлюють кількісні та якісні порушення жовчоутворення, є зміни секреторної активності гепатоцитів, порушення реабсорбції компонентів жовчі в жовчовивідних шляхах і кишках, а також зрушення в транс- та інтерцелюлярної фільтрації деяких речовин із крові в печінкові капілярні судини.

19.6. Порушення жовчовидільної функції печінки

Причини порушення жовчовидільної функції печінки:

— порушення іннервації жовчовивідних шляхів (наприклад, зменшення жовчовиділення при спазмі сфінктера шийки жовчного міхура);

— зміна гуморальної регуляції жовчовиділення (жовчовиділення посилюється при гіперпродукції секретину, холецистокініну, мотиліну);

— механічна перешкода відтоку жовчі при здавлюванні жовчовивідних шляхів іззовні (пухлиною голівки підшлункової залози, збудженою тканиною, рубцем) або їх закупорці (каменем, гельмінтами, густою жовчю).

Порушення жовчоутворення і жовчовиділення проявляються у вигляді складних симптомокомплексів (синдромів): жовтяниці, ахолії, холемії, дисхолії.

19.7. Жовтяниця

***Жовтяниця** (icterus) — синдром, який характеризується жовтим забарвленням шкіри, слизової оболонки, склер у результаті відкладення в них жовчних пігментів (переважно білірубіну) при порушенні жовчоутворення і жовчовиділення.*

Етіологічні фактори поділяють на внутрішньопечінкові (метастази раку, гепатит, цироз, камені жовчних проток, паразитарні ураження) і позапечінкові (пухлини жовчного міхура і загальної жовчної протоки, камені загальної жовчної протоки, рак підшлункової залози та ін.).

За механізмом виникнення розрізняють три види жовтяниці: печінкову (паренхіматозну), викликану порушенням утворення і виведення жовчі печінковими клітинами при їх ушкодженні, холестазі та ензимопатіях; механічну (підпечінкову, обтураційну), що виникає в результаті механічної перешкоди виділенню жовчі по жовчовивідних шляхах; гемолітичну (надпечінкову), пов'язану з підвищенням жовчоутворення при посиленому розпаді еритроцитів і гемоглобіновмісних нормобластів.

Механічна жовтяниця. Механічна перешкода відтіканню жовчі призводить до застою і підвищення тиску жовчі, розширенню і розриву жовчних капілярів і надходженню жовчі безпосередньо в кров або через лімфатичні шляхи.

Поява жовчі в крові зумовлює гіпербілірубінемію (поява «прямого» білірубіну), жовтяничне забарвлення шкіри і слизової оболонки (внаслідок відкладення в них жовчних пігментів), холалемію (наявність жовчних кислот у крові), гіперхолестеринемію, білірубінурію і холалурію (виведення «прямого» білірубіну і жовчних кислот із сечею). Білірубінурія спричиняє темне забарвлення сечі («колір пива»).

Холалемія є основою **холемічного синдрому,** що характеризується брадикардією і зниженням артеріального тиску, які виникають при дії жовчних кислот на рецептори і центр блукаючого нерва, на синусний вузол серця і кровоносні судини. Токсична дія жовчних кислот на центральну нервову систему проявляється у вигляді загальної астенії, дратівливості, що змінюється депресією, сонливості вдень і безсоння вночі, головному болю і підвищеній втомлюваності. Подразнення чутливих нервових закінчень шкіри жовчними кислотами призводить до свербежу і розчосів (рис. 19.1). Збільшення вмісту жовчних кислот у крові може викликати гемоліз еритроцитів, лейкоцитоліз, зниження

згортання крові, підвищення проникності мембран і розвиток запального процесу на місці контакту з тканинами (печінковий некроз, перитоніт, гострий панкреатит).

При механічній жовтяниці повна обтурація жовчовивідних шляхів призводить до розвитку **ахолічного синдрому** (ахолія — ненадходження жовчі в кишки), що насамперед характеризується порушенням кишкового травлення. Внаслідок відсутності в кишках жовчних кислот не активується ліпаза, не емульгуються жири, не утворюються розчинні комплекси жовчних кислот із жирними кислотами, у зв'язку з чим 60–70 % жирів не перетравлюються, не всмоктуються і видаляються з організму разом із калом (стеаторея). Порушення всмоктування жиророзчинних вітамінів (ретинолу, токоферолу, філохінону) призводить до розвитку авітамінозів.

Рис. 19.1. «Розчіси» шкіри на передній черевній стінці при механічній жовтяниці

При ахолії знижується ферментативна дія трипсину й амілази, погіршується перетравлювання білків і вуглеводів, знижується тонус і перистальтика кишок — з'являється запор (стан, що характеризується затримкою випорожнення). Кал знебарвлений — відсутність стеркобіліну, який не утворюється в кишках через припинення екскреції глюкуронідів білірубіну, отже, не міститься й у сечі.

При тривалому застої жовчі ушкоджуються гепатоцити і до механічної жовтяниці приєднується печінкова, розвиваються біліарний цироз і функціональна недостатність печінки.

Причинами печінкової (паренхіматозної) жовтяниці найчастіше є інфекції (вірусний гепатит, сепсис, черевний тиф), інтоксикація (отруєння грибами, алкоголем, хлороформом, миш'яком, деякими лікарськими речовинами), холестаз (при холестатичному гепатиті або механічній жовтяниці).

При ушкодженні печінкових клітин виникає сполучення між жовчними шляхами, кровоносними і лімфатичними судинами, внаслідок чого жовч потрапляє у кров і лише частково в жовчовивідні шляхи. Набряк перипортального простору також може сприяти зворотному всмоктуванню жовчі з жовчних шляхів у кров. Набряклі клітини здавлюють жовчні протоки, створюючи механічну перешкоду відтоку жовчі. Метаболізм і функції печінкових клітин порушуються.

При печінковій жовтяниці спостерігається гіпербілірубінемія — збільшення в крові зв'язаного («прямого») і вільного («непрямого») білірубіну, що зумовлено зниженням активності глюкуронілтрансферази в ушкоджених гепатоцитах і порушенням утворення глюкуронідів білірубіну. Холалемія зумовлює розвиток холемічного синдрому. Темний колір сечі пов'язаний із білірубінурією («прямий» білірубін), уробілінурією (порушене перетворення в білірубін уробіліногену, що всмоктався в кров із тонкої кишки і надійшов в печінку).

Зменшення надходження жовчі в кишки (гіпохолія) при печінковій жовтяниці викликає менш виражені розлади травлення, ніж при ахолії.

Причиною гемолітичної жовтяниці є збільшений гемоліз еритроцитів і руйнування гемоглобіновмісних нормобластів унаслідок неефективного еритропоезу, наприклад, при B_{12}-фолієводефіцитній, залізодефіцитній анеміях.

Посилений розпад еритроцитів зумовлює підвищення синтезу вільного білірубіну в печінці, селезінці, кістковому мозку. Хоч печінка має величезні можливості для зв'язування білірубіну, при гемолітичній анемії, очевидно, виникає функціональна недостатність гепатоцитів, а в деяких випадках їх ушкодження (багато гемолітичних отрут є гепатотропними). Це може проявитися зниженням властивості печінкових клітин убирати вільний білірубін із плазми й ослабленням ферментів, які каталізують утворення зв'язаного білірубіну.

19.8. Холецистит

***Холецистит** — запальний процес у жовчному міхурі.*

Розрізняють гострий холецистит (катаральний, гнійний, гангренозний) і хронічний (ускладнення гострого або поступового розвитку в поєднанні з жовчнокам'яною хворобою).

Етіологія. Інфекції (протозойна, паразитарна), алкоголізм.

Фактори ризику: порушення режиму харчування, ожиріння.

Клінічні симптоми: біль в ділянці правого підребер'я, що віддає в праву лопатку, праву половину шиї, потилицю, гіркота в роті, нудота, сверблячка шкіри, непереносимість смаженої та жирної їжі, жовтяниця, диспептичний дискомфорт і функціональні порушення жовчного міхура (порушення рухової, скорочувальної та концентраційної функцій).

Хворі часто змінюють положення, щоб полегшити біль. При положенні на правому боці біль посилюється, з'являється м'язовий захист у ділянці жовчного міхура. У крові — нейтрофільний лейкоцитоз і виражене паличкоядерне зрушення.

Хвороби жовчного міхура зустрічаються дуже рідко у корінних жителів тропічної Африки й Азії. Наприклад, у Джакарті діагноз жовчнокам'яної хвороби був поставлений лише одному зі 150 000 хворих, обстежених у поліклініці.

Ознаки калькульозного холециститу в молодого африканця завжди наводять на думку про можливість хронічної гемолітичної анемії (серпоподібноклітинна анемія, спадковий мікросфероцитоз).

Лікування. Калькульозний (із каменями) холецистит лікується хірургічним шляхом. При гострих приступах хворим призначають спазмолітики (атропін, платифілін, еуфілін), у тяжких випадках — наркотичні анальгетики, холінолітики, жовчогінні препарати, антибіотики і сульфаніламіди, а також дуоденальне зондування і промивання (8–10 разів), мінеральна вода.

19.9. Жовчнокам'яна хвороба

***Жовчнокам'яна хвороба** — захворювання, що характеризується утворенням жовчних каменів у жовчному міхурі та жовчних протоках печінки.*

Жовчні камені містяться в жовчному міхурі у 10–15 % населення, їх виявляють навіть у немовлят. Однак до 15–10-літнього віку жовчні камені зустрічаються надзвичайно рідко, а після 70 років можуть спостерігатися в кожного третього. Жінки хворіють частіше, ніж чоловіки. «Носії» каменів майже в 90 % випадків протягом усього життя не страждають на жовчнокам'яну хворобу.

Етіологія. Зміна співвідношення між вмістом жовчних кислот і холестеринів у жовчі (зниження кількості жовчних кислот призводить до випадання холестерину з жовчі), застій жовчі в жовчному міхурі, дискінезії жовчних шляхів та ін.

Патогенез. Провідною ланкою патогенезу є інфекційні фактори.

Характеристика каменів. Жовчні камені поділяють на холестеринові, пігментні та змішані.

Холестеринові камені частіш за все бувають поодинокі, величиною від горошини до голубиного яйця, жовтого кольору, круглої чи овальної форми; вони легкі, не тонуть у воді.

Пігментні камені складаються з білірубіну; вони частіш за все множинні, невеликого розміру, круглі або гіллясті, з нерівною поверхнею, чорного кольору із зеленуватим відтінком. Ці камені розташовуються у внутрішньо-печінкових жовчних протоках, рідше — у жовчному міхурі, і настільки м'які, що їх можна розім'яти пальцями. Звичайно пігментні камені спостерігаються при посиленому гемолізі.

Змішані камені мають різну форму, величину і колір, тонуть у воді, поверхня їх гладка або бородавчаста; найчастіше вони множинні. Нерідко камені туго набивають міхур, їх поверхня фасетована через тиск один на одного, на розпилі вони шаруваті (рис. 19.2).

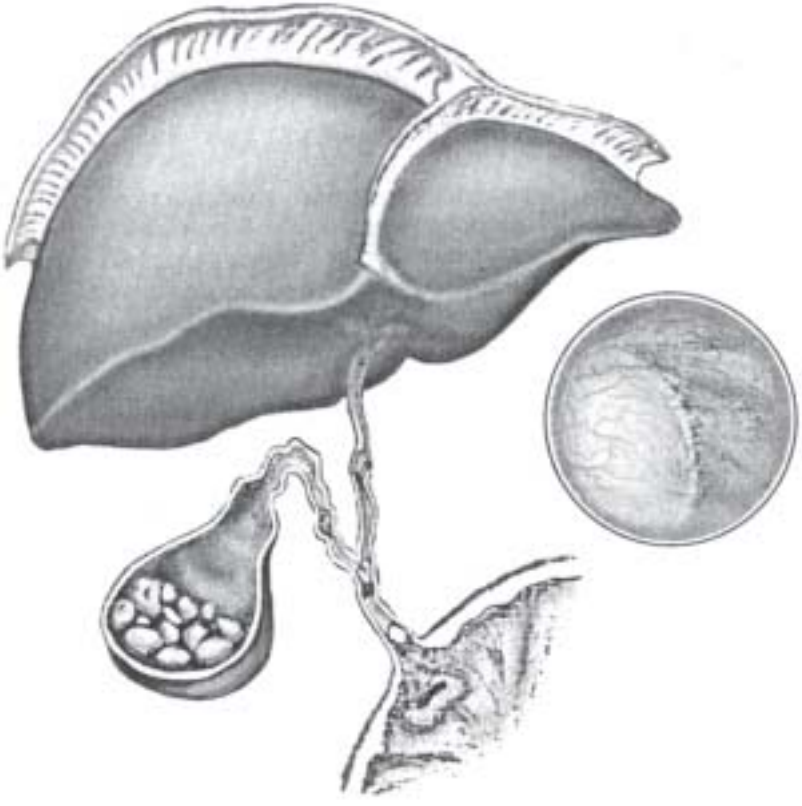


Рис. 19.2. Камені в жовчному міхурі

Клінічна картина. Основною ознакою жовчнокам'яної хвороби є жовчна, чи печінкова коліка — приступ дуже інтенсивних болів у правому підребер'ї, якому нерідко передує нудота, відчуття важкості після вживання ситної і жирної їжі. Болі продовжуються від декількох хвилин до декількох днів; іноді вони виникають вночі або через 2–3 год після їжі, коли починається надходження жовчі в дванадцятипалу кишку. Біль у правому підребер'ї іноді поширюється по всьому животі з віддачею в праву лопатку, праве плече, у міжлопатковий простір, рідше — у поперек і ліву лопатку. Припинення або полегшення приступу можливо тільки при введенні морфіну, рідше атропіну.

Крім жирної їжі у великих кількостях, вживання спиртних напоїв, які провокують приступ, факторами є тряска під час їзди, охолодження, фізичне перенапруження, емоційні переживання, вагітність, менструальний і передменструальний періоди.

Больовий синдром виникає через спазм гладких м'язів жовчного міхура і проток при подразненні слизової оболонки каменем під час його проходження через шийку жовчного міхура і спільну жовчну протоку. Імовірніше за все, камені подразнюють нервові закінчення, закладені в слизовій оболонці жовчних шляхів, і рефлекторно викликають скорочення гладкої мускулатури. Має значення і підвищення тиску в жовчному міхурі, запалення його оболонок. Біль виникає й тоді, коли через протоку проходить не тільки камінь, пісок, а й гній, слиз, кров.

Інтенсивність больового приступу залежить від реактивності організму, чутливості організму і нервової системи. Особливо інтенсивний біль при раптовій закупорці спільної жовчної протоки; при поступовому розвитку закупорки біль значно слабший і носить тупий характер.

Жовчна коліка супроводжується гикавкою, нудотою і блювотою жовчю, що не полегшує стану хворого. Характерний гіркий присмак у роті, метеоризм, короткочасне (від декількох годин до 1–1,5 дня) підвищення температури. Блювота викликається розтягненням жовчного міхура. Болі супроводжуються напруженням черевних м'язів у правому підребер'ї, затримкою випорожнення, тимчасовою затримкою сечовипускання, брадикардією. Спостерігаються приступи рефлекторної стенокардії. У деяких випадках, коли коліка триває довше доби, з'являється невелика жовтяниця, сеча темніє, а кал стає світлим. При відсутності закупорки спільної жовчної протоки жовтяниця триває недовго. Після приступу зостаються тупі болі в правому підребер'ї, здуття живота; пальпація в ділянці жовчного міхура злегка болісне. Часто відзначається відсутність або зниження вмісту вільної соляної кислоти шлунковому соку; рідше кислотність підвищена. У дуоденальному вмісті іноді виявляють дрібні камені, кристали холестерину.

Крім характерного надзвичайно інтенсивного больового приступу, встановленню діагнозу жовчнокам'яної хвороби допомагає рентгенологічне дослідження. Іноді навіть без введення контрастної маси можна побачити на екрані тіні каменів у жовчному міхурі, але частіше вони виявляються при контрастному дослідженні — холецистографії, коли видна тінь жовчного міхура і дефекти овальної форми. Іноді камені стають видні вже після видалення з міхура контрастної маси у вигляді своєрідних кілець.

При пальпації нерідко прощупується збільшений жовчний міхур. Іноді відразу по закінченні приступу вдається знайти в калі дрібні камені, що підтверджує діагноз. Хвороба протікає різноманітно. В одних випадках приступи колік рідкі та не позначаються істотно на здоров'ї, а в інших — коліки часті, хворий втрачає працездатність, особливо при ускладненому перебігу жовчнокам'яної хвороби.

Ускладнення. До найважливіших ускладнень жовчнокам'яної хвороби належать: закупорка шийки жовчного міхура або міхурової протоки; закупорка спільної жовчної протоки; інфікування жовчних шляхів із розвитком холециститу, холангіту і можливою перфорацією жовчного міхура; розвиток раку жовчного міхура.

Профілактика та лікування. Велике значення в попереджені жовчнокам'яної хвороби має усунення факторів, що призводять до захворювання (застій жовчі, запори), вилучення продуктів, що містять велику кількість холестерину і холестериноподібних речовин, попередження шлунково-кишкових захворювань, усунення інфекційних осередків.

З лікувальною метою рекомендується збільшити кількість рідини, що випивається в день, у тому числі й мінеральної води типу Єсентуки, Боржомі, дробове харчування, препарати жовчогінної дії (для розрідження жовчі та посилення її виділення).

Під час приступу показані наркотичні анальгетики (морфін, атропін та ін.) для усунення спазму міхура і жовчовивідних проток.

Абсолютними показаннями до операції є прорив міхура, перитоніт, гнійний холецистит, закупорка спільної жовчної протоки терміном більш ніж 2 тиж, відносними — відсутність ефекту при тривалому консервативному лікуванні, поступове зниження функції печінки.

Базисні поняття (визначення)

Ахолія — відсутність надходження жовчі в кишечник.

Білірубін — жовчний пігмент.

Гепатит — загальна назва запальних захворювань печінки.

Гепатози — хвороби печінки, які характеризуються її дистрофією внаслідок первинного порушення обміну речовин гепатоцитів.

Гіпохолія — зменшення надходження жовчі в кишечник.

Гліконеогенез — утворення глікогену з речовин, що містять цукор (із жирів, білків).

Глава 20

ПАТОЛОГІЧНА ФІЗІОЛОГІЯ СЕЧОВИДІЛЬНОЇ СИСТЕМИ

Головними органами виділення в організмі людини є нирки, які називають «центральним органом гомеостазу». В результаті їх діяльності здійснюється виведення кінцевих продуктів обміну речовин, регуляції водно-електролітного балансу, осмотичного тиску, кислотності, рівня глюкози, гормонів та вітамінів у плазмі крові.

За своїм мікроскопічним складом і функцією нирка являє собою трубчасту залозу, основною структурною одиницею якої є нефрон. В обидвох нирках налічується близько 4 млн нефронів. У нефроні проходять три основні процеси: фільтрація в клубочках, реабсорбція та секреція в канальцях.

Проходження крові через капілярну сітку клубочків пов'язане з утворенням первинної сечі, або ультрафільтрату, який із капсульного простору клубочка переходить у початкову частину звивистих канальців першого порядку. Склад ультрафільтрату являє собою плазму крові.

20.1. Порушення клубочкової фільтрації

Порушення функції клубочків нефронів проявляється в зменшенні або збільшенні фільтраційної та екскреторної функцій клубочків. Розрізняють ниркові та позаниркові механізми порушення фільтрації.

Зменшення фільтрації можливе в результаті зниження гідростатичного тиску на стінку капілярних сосудів (шок, колапс, артеріальна гіпертензія, вроджена аномалія); підвищення онкотичного тиску крові (зневоднення організму, переливання великої кількості білкових кровозамінників); підвищення тиску в капсулі клубочків (закупорка просвіту канальців, уретри та ін.)

До зменшення фільтрації призводять зміни стану клубочкового фільтра — зменшення кількості функціонуючих клубочків (у нормі близько 2 млн), загальної фільтраційної поверхні (в нормі близько 1,5 м^2), кількості, площі та діаметра пор (в нормі до 5 нм), збільшення товщини

клубочкової мембрани (в нормі 80–120 нм), зміна стану складних білково-полісахаридних комплексів, які входять до складу базальної мембрани капілярних сосудів (гломерулонефрит, пієлонефрит).

Збільшення фільтрації здійснюється під впливом: підвищення гідростатичного тиску на стінку капілярів клубочків (прийняття великої кількості рідини, при гарячці, надлишку натрію в дієті); зниження онкотичного тиску крові (при гепатиті, цирозі печінки). За нормальних умов білки, які профільтровані в клубочках нефронів, майже повністю зазнають реабсорбції в канальцях і не виявляються у дефінітивній сечі звичайними клініко-лабораторними методами.

Кардинальною ознакою підвищення проникності клубочкової мембрани є протеїнурія — виділення з сечею плазмових білків понад ту кількість, котра міститься за фізіологічних умов (30–80 мг/добу), а також поява в сечі білкових фракцій із великою молекулярною масою (понад 70 000). Механізм протеїнурії, зумовленої підвищенням проникності клубочкового фільтра, пов'язують, із одного боку, зі збільшенням фільтрації внаслідок збільшення діаметра пор, а з другого — з фізико-хімічними змінами в базальній мембрані, що полегшують дифузію.

Пошкодження клубочкової мембрани, зокрема стінки капілярних судин, може супроводжуватися виходом еритроцитів у просвіт канальців і появою їх в сечі (ниркова клубочкова гематурія), часто у вигляді «тіней» (вилуження внаслідок гемолізу еритроцитів). Така гематурія є одним із провідних симптомів осередкового нефриту, гострого і хронічного гломерулонефриту.

Ниркову гематурію відрізняють від позаниркової, зумовленої травмою або запаленням сечових шляхів. Характерними ознаками позаниркової гематурії є наявність у сечовому осаді великої кількості свіжих невилужених еритроцитів, білково-еритроцитарна дисоціація (відсутність білка в сечі).

Порушення екскреторної функції клубочків. Найважливішими патофізіологічними проявами порушення функцій клубочків, що виникають у зв'язку з порушенням їх екскреторної функції, є затримка виведення з організму продуктів азотистого обміну і підвищення їх концентрації (залишкового азоту) в крові — **азотемія.** Вона зумовлена, в основному, накопиченням в крові сечовини, сечової кислоти, креатиніну, індикану, фенолів, індолу, скатолу, токсичних продуктів, які утворюються при гнитті в кишках і меншою мірою — нагромадженням амінокислот.

Рівень азотемії може бути різним — від перевищуючих верхню межу нормальних величин залишкового азоту 35,7 ммоль/л до

142,8–357 ммоль/л. Визначальним фактором є ступінь зниження клубочкової фільтрації.

У результаті порушення екскреторної функції клубочків затримується виведення фосфатів, сульфатів, органічних кислот та підвищується їх концентрація в крові — **гіперфосфатемія, гіперсульфатемія, гіперацидемія.** Аніони цих речовин у позаклітинній рідині витискують гідрокарбонати, зменшують лужний резерв крові (до 18–13,5 ммоль/л; у нормі 25–31 ммоль/л), що призводить до розвитку **ацидозу (реальний азотемічний ацидоз)**.

20.2. Порушення функцій канальців

Функція канальців зводиться до двох основних процесів: резорбції солей, органічних речовин і води канальцевої рідини і секреції в просвіт канальців речовин, які знаходяться в перитубулярних капілярах. Ці два процеси відбуваються під контролем нервових та гормональних факторів.

Ниркова циркуляція характеризується великою інтенсивністю. Нирки отримують 20–25 % крові від хвилинного об'єму серця, і нормальний нирковий кровотік становить 1100 мл/хв (плазмотік — 600 мл/хв). У капілярах клубочків нирок, куди потрапляє понад 1 л крові кожну хвилину, здійснюється важливий процес — ультрафільтрація: відокремлення кожної хвилини 120 мл гломерулярного фільтрату від 600 мл плазми.

Найпростішим методом оцінки здатностей нирок до розведення і концентрування є метод Зімницького, за допомогою якого досліджуються коливання відносної густини сечі протягом доби «на тлі звичайного життя». Хворий збирає окремі порції сечі кожні три години. У нормі протягом доби спостерігаються широкі коливання об'єму і відносної густини сечі в залежності від кількості уживання рідини (вміст білків, солей). Відносна густина сечі в здорової людини коливається від 1002 до 1035. Денний діурез у нормі більший за нічний. Це співвідношення порушується при розвитку ниркової недостатності.

Порушення реабсорбції іонів натрію та води. Збільшення реабсорбції іонів натрію та води може виникнути при надмірній продукції альдостерону — гормону кори надниркових залоз, які стимулюють реабсорбцію іонів натрію в канальцях нефронів і виділення іонів калію (в обмін на іони натрію). Посилення реабсорбції іонів натрію за рахунок осмотичного градієнта викликає посилення реабсорбції води.

В результаті з'являються накопичення натрію та води в поза- та внутрішньоклітинному просторі та гіпокаліємія.

Основними причинами зменшення реабсорбції іонів натрію та води є:

— порушення гормональної регуляції;

— вроджена нечутливість канальців нефронів до альдостерону;

— порушення процесів канальцевого ацидо- й амоніогенезу, при якому порушується обмін секретованих в сечу іонів водню та амонію на іони натрію і реабсорбція його в канальцях нефронів;

— пригнічувальний вплив деяких інгібіторів метаболізму на реабсорбцію іонів натрію;

— підвищення вмісту в первинній сечі осмотично активних речовин (глюкози, сечовини), які, утримуючи воду в просвіті канальців, обмежують її реабсорбцію (осмотичний діурез);

— денервація нирки або введення адреноблокаторів; запальні, дистрофічні, атрофічні та некротичні зміни епітелію канальців і навколишньої проміжної тканини, які призводять до найтяжчих порушень реабсорбції іонів натрію.

Порушення реабсорбції білка. Тубулярна протеїнурія, яка виникає при порушенні реабсорбції білка може бути двох видів: 1) протеїнурія, пов'язана з порушенням реабсорбції білка з клубочкового фільтрату; 2) протеїнурія, викликана білковими молекулами зруйнованих клітин канальців, які поступають у сечу.

Перший тип тубулярної протеїнурії спостерігається при отруєнні фенацетином, при гіпоксії, опіках, при гіпервітамінозі D та ін.

При другому типі тубулярної протеїнурії в сечі можуть з'являтися гіалінові, епітеліальні та зернисті циліндри — зліпки просвіту канальців нефронів, які складаються зі зсілого білка або з клітин, які розпалися.

Порушення реабсорбції глюкози виявляється у вигляді глюкозурії — виділення глюкози з сечею. Глікозурія позаниркового походження виникає в усіх випадках гіперглікемії, яка перевищує нирковий поріг — 9,4–10 ммоль/л (170–180 мг %). Ниркова глікозурія проявляється на тлі нормального або навіть зниженого вмісту глюкози в крові. Спостерігається при хронічних захворюваннях нирок, інтоксикації свинцем, ртуттю, ураном, а також як спадкова аномалія, яка успадковується за домінантним типом. Основним механізмом ниркової глікозурії є зниження активності або генетично зумовлений дефіцит ферментів (гексокінази, глюкозо-6-фосфатази), які забезпечують канальцеву реабсорбцію глюкози.

Порушення реабсорбції неорганічного фосфату і кальцію. Спадковий фосфатний нирковий діабет проявляється значним підвищенням добової екскреції фосфатів і, отже, зниженням їх рівня в плазмі крові; нормальним або трохи зниженим вмістом кальцію в крові, при значній

кальціурії; демінералізацією кісток; різними формами рахіту (в дітей) та остеомаляції (у дорослих), із резистентними до лікування великими дозами вітаміну групи D.

Порушення реабсорбції амінокислот проявляється аміноацидурією — підвищеним виділенням вільних амінокислот із сечею (норма близько 1,1 г/добу). Можливе порушення транспортного механізму однієї або декількох амінокислот. Аміноацидурія характеризується ренальною або екстраренальною тубулярною дисфункцією, може бути генетично зумовленою (первинна) або набутою (вторинна). Основним механізмом виникнення ренальної аміноацидурії є спадково зумовлений дефіцит ферментів або коферментів, які беруть участь у транспорті амінокислот.

Затримка виведення з організму електролітів (іонів калію, натрію, магнію і хлору) і перерозподіл їх між позаклітинним та внутрішньоклітинним простором — накопичення іонів магнію та калію в позаклітинному, а також у крові (гіперкаліємія, гіпермагніємія), а натрію — у внутрішньоклітинному просторі зі зниженням концентрації в плазмі крові натрію (гіпонатріємія) та хлору (гіпохлоремія) є результатом порушення функціонування натрій-калієвого насоса, який виникає в результаті азотемічного ацидозу. До ацидозу приєднуються порушення об'ємного гомеостазу — збільшення вмісту води у позаклітинному та внутрішньоклітинному просторі з подальшим розвитком набряку.

Порушення функцій канальців, яке супроводжується порушенням сталості внутрішнього середовища організму або вибірним порушенням парціальних функцій канальців, називаються **тубулярною недостатністю (тубулярним синдромом).**

Тубулярна недостатність може бути спадково зумовленою та набутою (пригнічення ферментних систем токсичними речовинами, лікарськими препаратами, структурні зміни в канальцях нефронів запальної та дистрофічної природи).

Провідним тубулярним синдромом, в основі якого лежить порушення канальцевої секреції, є канальцевий ацидоз. Основний механізм його розвитку — гальмування амоніо— і ацидогенезу та секреції H^+ у канальцях нефронів, що утруднює взаємозалежну реабсорбцію H^+ і гідрокарбонатів, і виведення з організму кислих продуктів у вигляді кислот, які титруються.

Порушення секреції сечової кислоти супроводжується підвищенням концентрації в крові сечової кислоти та її солей (гіперурикемія) і розвиток ниркової форми подагри (дефект є спадково зумовленим і успадковується за домінантним типом). Може спостерігатися порушення секреції чужорідних речовин (лікарських — антибіотики, які забарвлюють — фенолрот та ін.).

20.3. Порушення видільної функції нирок

Видільна функція нирок полягає у виділенні з організму із сечею азотистих «шлаків», серед яких найважливіше значення має сечовина. За добу з організму дорослої людини виводиться в середньому 30–35 г сечовини. Зменшення рівня сечовини в сечі при збільшенні її концентрації в крові говорить про те, що є недостатність видільної функції нирок. До патологічних складових сечі належать еритроцити, лейкоцити, білки, циліндри, амінокислоти, глюкоза та ін. (рис. XI).

Поява еритроцитів у сечі — **гематурія** — є показником тяжкого порушення функції нирок або цілісності слизових оболонок сечовидільних шляхів. Наявність у сечі еритроцитів, які втратили гемоглобін (вилужених еритроцитів), вказують на тяжке порушення проникності клубочків нирок. Подібне явище спостерігається при гломерулонефриті. Велика кількість незмінних еритроцитів вказує на ушкодження слизових оболонок сечовидільних шляхів каменем, пухлиною, іншими процесами. Поява в сечі лейкоцитів є ознакою запалення мисок, сечоводів, сечового міхура або уретри.

Незначна кількість білків, що перейшли в первинну сечу, а також амінокислоти і глюкоза в нормі повністю реабсорбуються в канальцях нирок. Поява у вторинній сечі білка — **протеїнурія** — спостерігається при ураженні мембран капілярів клубочків (гломерулонефрит) і епітелію канальців нирок.

Еритроцити, білки крові, злущені клітини епітелію канальців можуть утворювати в канальцях зліпки, які називаються циліндрами; якщо вони присутні у вторинній сечі, говорять про **циліндрурію.** Циліндри мають різний склад (гіалінові, віскоподібні, зернисті та ін.), але щоразу їх поява в сечі свідчить про тяжке ураження нирок. Виділення амінокислот зі сечею — **амінацидурія** — говорить про патологію канальців.

Наявність глюкози в сечі — **глюкозурія** — спостерігається при значному збільшенні її рівня в крові та порушенні реабсорбції з первинної сечі, наприклад, при цукровому діабеті. Порушення реабсорбції глюкози в нирках може мати і вроджений характер (нецукровий нирковий діабет). В останньому випадку глюкозурія виникає при нормальному (4,0–6,2 ммоль/л) рівні глюкози в крові.

20.4. Порушення ритму сечовипускання

Порушення ритму сечовипускання проявляються збільшенням або зменшенням частоти сечовипускання, а також переважно виділенням сечі вночі (ніктурія). Нічне сечовипускання у дорослої людини

зазвичай спостерігається при порушенні ниркового кровообігу і ураженням тканин нирок, наприклад, при амілоїдозі.

Кількість сечі, яка утворюється нирками за одиницю часу, дорівнює різниці між кількістю рідини, яка профільтрувалася в клубочках і реабсорбується в канальцях.

Збільшення добової кількості сечі (в нормі 1,5 л) називається **поліурією,** зменшення — **олігурією,** відсутність відокремлення сечі — **анурією.**

20.5. Порушення складу сечі

Порушення складу сечі характеризується зміною її питомої ваги та кількості сечовини; у сечі можуть виникати патологічні компоненти, які не зустрічаються в нормі. В здорової людини протягом доби питома вага сечі значно коливається (1,010–1,028) в залежності від кількості споживаної води. Збільшення маси сечі — гіперстенурія — спостерігається при її значній концентрації, коли вода посилено реабсорбується в канальцях нирок, наприклад, при гострому дифузному гломерулонефриті.

Зниження питомої ваги сечі — **гіпостенурія —** з'являється при зниженні концентрації сечі в канальцях і збиральних трубочках, коли зменшується реабсорбція води. Це спостерігається при недостатньому виведенні антидіуретичного гормону, хронічному гломерулонефриті. Про зниження здатності нирок концентрувати сечу говорить постійна питома вага, яка не змінюється протягом доби, — **ізостенурія**.

20.6. Механізми порушення діяльності нирок

Розрізняють преренальні, ренальні та постренальні механізми порушення діяльності нирок.

— **преренальні:** порушення нейроендокринної регуляції їх функцій (рефлекторне зупинення виділення сечі — рефлекторна анурія — при подразненні сечовивідних шляхів каменем, після операції, при охолодженні організму та ін.);

— **ренальні:** пошкодження паренхіми нирок, судин, інтерстиціальної тканини під дією отрути, антитіл, при атеросклерозі судин нирок;

— постренальні: пов'язані з підвищенням внутрішнього ниркового тиску при утруднених відведеннях сечі (аденома передміхурової залози, камені, пухлини та ін.).

20.7. Недостатність нирок

Розрізняють *гостру та хронічну* недостатність нирок. Кожна з них поділяється на *тубулярну і тотальну,* зумовлену порушенням функцій клубочків та канальців.

Гостра ниркова недостатність *— це синдром, який розвивається в результаті швидкого зниження або припинення функцій нирок, у першу чергу екскреторної, і викликає порушення стану внутрішнього середовища організму.*

Основним показником, який визначає характер порушення ниркових функцій, є ступінь зменшення маси діючих нефронів (МДН). Незалежно від етіології захворювання при зменшенні МДН більш як у два рази спостерігається порушення всіх ниркових процесів (клубочкової фільтрації, проксимальної реабсорбції глюкози, канальцевого транспорту натрію, осмотичного концентрування та розведення сечі та ін.). При помірному ступені зменшення МДН спостерігаються ізольовані порушення ниркових функцій.

Причинами гострої недостатності нирок (ГНН) являються внутрішньониркові фактори ГНН:

— гострий гломерулонефрит і пієлонефрит;

— тромбоз і емболія ниркових судин і позаниркові фактори ГНН;

— шок і колапс, несумісність крові;

— масивне роздроблення тканин;

— опіки та ін.

Основною ланкою патогенезу ГНН є порушення внутрішнього ниркового кровопостачання, яке супроводжується значним зниженням об'єму клубочкової фільтрації. До цього призводить тимчасова ішемія нирок, особливо коркової речовини, яка зумовлена гіповолемією, спазмом аферентних артеріол, дисемінованим внутрішньосудинним згортанням крові з мікротромбоутворенням, звуження просвіту канальців в результаті набряку та набухання епітелію або закупорки канальців клітинним детритом або циліндрами, які складаються з міо- і гемоглобіну та ін.

У клінічній картині ГНН виділяють чотири стадії:

1) початкову;

2) олігоанурії;

3) поліурії;

4) одужання.

Найбільш характерні та виражені порушення спостерігаються в стадії олігоанурії. Разом із різким зниженням діурезу спостерігається гіперазотемія, порушення водно-електролітного гомеостазу та кислотно-лужної рівноваги. Основні клінічні вияви цієї стадії: набряк головного мозку, інтерстиціальний набряк легень, у цілому — клінічна картина водного отруєння організму. Тяжкі порушення діяльності системи кровообігу — зниження скоротливої функції серця, порушення ритму у вигляді екстрасистолії, брадикардії, блокади, гіпотензії,

яка переходить в гіпертензію, розлади дихання за типом Куссмауля; тяжкі порушення функції нервової системи — головні болі, блювота, арефлексія, порушення свідомості, кома, прогресуюча анемія та ін. Усі ці прояви зумовлені порушеннями в стані гомеостазу.

***Хронічна ниркова недостатність** — неминучий кінець усіх невиліковних хронічних захворювань нирок, являє собою синдром, який розвивається як результат прогресуючого зменшення кількості функціонуючих нефронів. Зменшення їх кількості до 10–15 % норми супроводжується розвитком уремії.*

Етіологія ХНН:

— прогресуючі захворювання нирок запальної природи (хронічний гломерулонефрит, хронічний пієлонефрит);

— прогресуючі захворювання нирок судинної природи (гіпертонічна хвороба, стеноз ниркової артерії);

— прогресуючі захворювання нирок метаболічної природи (діабетичний гломерулосклероз, амілоїдоз, подагра).

Патогенез ХНН

Початкові ознаки ХНН з'являються при зниженні МДН до 50–30 % вихідної кількості нефронів, клінічно виражена картина розвивається при зниженні МДН до 30–10 % і величини клубочкової фільтрації до 20 %. Подальше зниження МДН призводить до розвитку термінальної стадії недостатності нирок — **уремії.**

Основною ланкою патогенезу ХНН є одночасне та поступове зменшення кількості діючих нефронів. У нирках розвивається постійний процес заміщення клубочків сполучною тканиною, атрофія канальців і практично повна відсутність регенерації. Ці зміни призводять до порушення всіх механізмів сечоутворення і, врешті-решт, до виключення гомеостатичних функцій нирок.

Важливою відмінністю ХНН є те, що майже до розвитку уремії у хворого зберігається достатній діурез або навіть поліурія. Це пов'язано з тим, що кожен здоровий нефрон компенсаторно виводить більше, ніж у нормі, осмотично активних речовин, перш за все, сечовину та натрій. Вміст води в первинній сечі збільшується разом із цими речовинами, а атрофічні зміни в канальцях призводять до зниження канальцевої реабсорбції та прогресуючого падіння концентраційної здатності нирок. Сеча виділяється з низькою відносною густиною (близько1011). Плазма ізотонічна. Такий стан називається гіпоізостенурією. Олігурія або анурія розвиваються в термінальній стадії ХНН при відмиранні близько 90 % діючих нефронів.

Основні ознаки ХНН зумовлені, перш за все, азотемією внаслідок зниження екскреції кінцевих продуктів азотистого обміну. Ступінь азотемії відбиває ступінь зменшення МДН. Знайдено більш ніж 20 токсичних речовин, накопичення яких у крові при ХНН визначає інтоксикацію організму та пов'язані з нею анорексію (відсутність апетиту), диспептичні явища (нудота, блювота, пронос), зниження маси тіла, загальна слабкість, головний біль, апатія, порушення сну, смаку, слуху, поліневрит, порушення дихання, поліартрит, судомну кому.

***Уремія** (сечокрів'я) — синдром аутоінтоксикації організму продуктами обміну речовин і сполуками, які потрапляють іззовні і в нормі виводяться нирками.*

Уремія розвивається в другій і третій стадіях ГНН і в термінальній стадії ХНН .

Патогенез:

— порушення фільтрації та екскреції азотних метаболів, екскреції іонів амонію та інших речовин; порушення контролю балансу води та електролітів ;

— порушення метаболізму окремих речовин, наприклад, гідроксилювання вітаміну D;

— порушення виділення і катаболізму деяких гормонів;

— зупинка утворення в нирках еритропоетина, простагландинів, кінінів та ін.

Метаболічні порушення при уремії

Оскільки площа фільтрації в нирках різко зменшується, продукти азотного обміну затримуються і накопичуються в крові. Рівень креатиніну, сечовини і сечової кислоти підвищується на ранніх стадіях у 2–3 рази, а в пізні строки — в 4–5 разів та більше. Виникає порушення обміну речовин та функцій різних органів при накопиченні в крові та тканинах токсично діючих субстанцій із порушенням кислотно-лужного стану і водно-сольового обміну. Розвивається метаболічний ацидоз, зумовлений затримкою в організмі фосфатів, тому що вони екскретуються тільки нирками. Крім того, розвивається зниження лужного резерву крові внаслідок недостатнього обміну в ниркових канальцях іонів натрію на амоній, утворення якого в нирковому епітелію знижується. Розвивається затримка в крові фосфатів, яка не тільки сприяє появі ацидозу, а й супроводжується посиленим зв'язуванням іонів кальцію, що призводить до гіпокальціємії і розвитку вторинного гіперпаратиреоїдизму, наслідком чого може бути остеомаляція і спонтанні переломи. Проходить перерозподіл води і електролітів між клітинами і зовнішньою клітинною рідиною: в клітинах підви-

щується вміст води та іонів натрію, хлору і кальцію; у зовнішній клітинній рідині з клітин переміщується калій, магній, неорганічні фосфати і сульфати. Це може призвести до калієвої інтоксикації і зменшення об'єму зовнішньої клітинної рідини. В стадії олігоанурії відбувається затримка води в організмі, що створює загрозу набряку легень та мозку і сприяє розвиткові артеріальної гіпертензії.

Інші порушення метаболізму відбиваються в розвитку гіпоксемії та тканинної гіпоксії, посиленні процесів дисиміляції, катаболізму білків, що, разом з шлунково-кишковими порушеннями, сприяє розвитку кахексії.

Для нормалізації порушеного гомеостазу та очищення крові хворих від «уремічних токсинів» застосовують гемодіаліз — штучну нирку. Цей метод дозволяє подовжити життя таких хворих на декілька років.

Загальні принципи фармакотерапії ниркової недостатності:

— усунення причин, які викликають ниркову недостатність;

— корекція водно-електролітного та кислотно-лужного стану;

— застосування стероїдних гормонів, імунодепресивних речовин, препаратів, які покращують кровообіг;

— дієто- і працетерапія.

20.8. Етіологія і патогенез основних захворювань нирок

Захворювання нирок, зумовлені патологічними змінами в нефроні, поділяють на дві групи:

1) з переважним ураженням клубочків;

2) з переважним ураженням канальців.

Захворювання першої групи називаються **гломерулопатіями**, захворювання другої групи — **тубулопатіями.**

Гломерулонефрит — захворювання з групи гломерулопатій, яке характеризується двостороннім негнійним запаленням клубочків нирок. У залежності від етіології та морфологічних особливостей виділяють:

— бактеріальний гломерулонефрит (гемолітичний стрептокок);

— небактеріальний гломерулонефрит (охолодження організму).

Механізм розвитку гломерулонефриту полягає в утворенні імунних комплексів, які містять антигени бактеріального походження або антигени саме своїх органів та тканин — імунокомплексний гломерулонефрит. Запальна реакція може виникнути в капілярах клубочка — інтракапілярний гломерулонефрит (ексудативний або проліферативний) або в порожнині капсули клубочка — екстракапілярний гломерулонефрит (ексудативний і проліферативний). Глумерулонефрит перебігає гостро, підгостро, злоякісно, а також хронічно.

Гострий дифузний гломерулонефрит *— захворювання інфекційно-алергічного генезу з ушкодженням клубочків, канальців, інтерстиційної тканини та судин нирок.*

Гострий гломерулонефрит триває близько року і носить характер інтракапілярного (рис. XII). Імунні комплекси, які містять бактеріальні антигени, антитіла та комплемент, локалізуються в базальних мембранах капілярів клубочків двох нирок і руйнують їх. Цьому сприяють і лейкоцити, які фагоцитують імунні комплекси разом із речовиною базальних мембран. Капіляри клубочків при цьому різко повнокровні, нирки набухають, збільшуються в розмірах, їх поверхня набуває сірувато-коричневого кольору з «червоним крапом».

Клінічні ознаки характеризуються двома синдромами:

— сечовим (олігурія, протеїнурія, гематурія);

— гіпертензивним (підвищення АТ, набряки, брадикардія).

Хронічний дифузний гломерулонефрит *— запальне захворювання нирок імунопатологічного генезу з первинним ушкодженням ниркових клубочків та інших структурних елементів ниркової тканини.*

Зміни клубочків нирок при хронічному гломерулонефриті пов'язані з відкладанням у базальних мембранах їх капілярів імунних комплексів антиген — антитіло — комплемент. Але вони не фагоцитуються лейкоцитами, а обволікуються, ізолюються речовиною базальної мембрани. Розвивається дистрофія епітелію канальців, їх атрофія, клітинна інфільтрація і склероз строми нирок.

У результаті прогресуючого гіалінозу клубочків, атрофії нефронів і склерозу строми хронічний гломерулонефрит завершується склерозом і зморщенням нирок. Вони зменшені в розмірах, поверхня їх дрібнозерниста, на розрізі шар паренхіми нирок, особливо коркової речовини, дуже тонкий, сірувато-коричневого кольору.

Хронічний гломерулонефрит має характерні клінічні прояви у вигляді олігурії, гематурії, протеїнурії та циліндрурії.

Клінічно в функціонально-компенсованій фазі захворювання виділяють:

— латентну форму, яка виявляється ізольованим синдромом — помірною протеїнурією, гематурією;

— гіпертонічну форму, яка характеризується стійким підвищенням АТ, набряками, гематурією, протеїнурією, циліндрурією та лейкоцитурією;

— нефротична форма, яка відрізняється набряковим синдромом, вираженою протеїнурією, циліндрурією, характерними змінами в крові (гіпопротеїнемія, гіперліпідемія);

— змішану, або нефротично-гіпертонічну, форму.

***Пієлонефрит** — це неспецифічне інфекційне запалення ниркової миски, її чашечки та інтерстиціальної тканини паренхіми нирок.*

Пієлонефрит викликають різні мікроби, найчастіше — кишкова паличка. Збудники інфекції потрапляють у нирку або зі током крові — **гематогенний спадковий пієлонефрит,** або піднімаються з сечовипускального каналу, сечового міхура, сечоводів — **урогенний висхідний пієлонефрит.** Однак обов'язковими умовами розвитку пієлонефриту є зміни реактивності організму і порушення відтоку сечі, яке виникає при каменях сечоводів та сечового міхура, здавлюванні сечоводів вагітною маткою, пухлиною та ін.

Розрізняють гострий та хронічний, односторонній та двосторонній пієлонефрити.

Гострий пієлонефрит характеризується фіброзним запаленням миски та чашечок із некрозом слизової оболонки. В стромі нирки є лейкоцитарна інфільтрація, можуть бути мікроабсцеси. В канальцях різкі дистрофічні зміни епітелію, він злущується і забиває просвіти канальців. Нирка збільшується в розмірах, на розрізі — жовто-сірі ділянки, навколо яких є крововиливи. В мисці є каламутна рідина, її слизова оболонка тьмяна. Зазвичай гострий пієлонефрит закінчується одужанням, але захворювання може призвести до смерті.

Хронічний пієлонефрит характеризується осередковим ураженням ниркової тканини. Морфологічна картина нагадує щитовидну залозу, і тому нирки при хронічному пієлонефриті мають назву «щитовидні нирки». Наслідком хронічного пієлонефриту є пієлонефротично зморщена нирка (рис. XIII).

Нирковокам'яна хвороба. Наявність будь-яких каменів викликає структурні та функціональні зміни нирок, ступінь яких залежить від часу перебування їх у сечових шляхах, розміру, місця розташування, рухливості, їх кількості, форми, поверхні.

Нирковокам'яна хвороба може перебігати без симптомів протягом довгого часу, але в більшості випадків ця хвороба дає про себе знати і проявляється гострим приступом ниркової коліки.

Утворення каменів, різних за своїми фізико-хімічними властивостями, зумовлене, як правило, комплексом факторів. Більшість каменів, які утворюються у людини, містять кальцій: фосфат кальцію, оксалат кальцію. Ці оксалати — дрібні, світло-коричневого кольору, тверді. Разом з цим виявляються уратні (солі сечової кислоти та урату амонію) дрібні камені світло-жовтого кольору, твердої консистенції

та цистинові камені жовтого кольору та м'якої, як віск, консистенції, зустрічаються рідко, так само, як і ксантинові, і холестеринові.

Утворення каменів може відбуватися внаслідок перенасичення сечі солями і наступного їх випадання в осад — кристалізаційна теорія.

Кальцієві камені утворюються згідно з теорією матриці: при каменеутворенні спочатку існує білковий кістяк, на якому удруге відкладаються кристали солей. У походженні білкового ядра провідна роль належить мукопротеїдам, виділення яких значно збільшується у хворих, які страждають на утворення кальцієвих каменів. Білковий кістяк містить пролін і не має оксипроліну.

Умовою утворення кальцієвих каменів є висока концентрація кальцію в сечі. Утворенню кристалів на матриці сприяє зміна pH середовища; стабільність pH середовища зумовлює комплексування іонів кальцію, що деякою мірою зашкоджує кристалізації. При порушенні виділення лимонної кислоти нирками спостерігається кристалізація кальцію у зв'язку з порушенням іонного середовища.

Фосфати — камені білуватого кольору, з нерівною поверхнею, у вигляді піску. Карбонати — невеликі білуваті камені округлої форми із гладкою поверхнею. Інколи зустрічаються змішані камені — це концентричне нашарування. Дуже рідко зустрічаються камені з індиго, ксантину та жирів.

Важливу роль в утворенні каменів відіграють:

— інфекція сечових шляхів;

— географічні зони;

— склад питної води;

— характер харчування.

Основні клінічні ознаки ниркової коліки. Настає гострий біль у попереку з одного боку з типовою іррадіацією по передній стінці живота, вниз по ходу сечоводу до сечового міхура і статевих органів. Хворі знаходяться в руховому збудженні, постійно змінюють положення. Разом з тим з'являються дизуричні порушення, нудота, блювота, метеоризм, напруження черевної стінки, які симулюють картину гострого живота.

Місцеві симптоми, як правило, супроводжуються загальними проявами (озноб, підвищення температури, брадикардія, швидке дихання, сухість у роті, гематурія, піурія). Приступ триває від години до доби і закінчується так само раптово, як і починається. Причиною виникнення приступу є гостра затримка сечі, яка розвивається внаслідок механічної закупорки устя миски чи сечоводу.

Лікування нирковокам'яної хвороби має на меті створення в сечі умов, несприятливих для викристалізації речовин, що утворюють камені (різний уролітіаз).

Як симптоматичні препарати застосовують анальгетики, спазмолітики, діуретики та седативні препарати.

Базисні поняття (визначення)

Анурія — припинення виділення сечі нирками.

Гематурія — виділення сечі з домішкою еритроцитів.

Гідронефроз — розтягнення ниркової миски водянистою рідиною внаслідок порушення відтоку сечі.

Гіперурикемія — підвищення в крові концентрації сечової кислоти та її солей.

Гломерулонефрит — запальний процес, який локалізується у ниркових клубочках.

Нефроз — переродження нирок.

Глава 21

ПАТОЛОГІЧНА ФІЗІОЛОГІЯ ЕНДОКРИННОЇ СИСТЕМИ

Провідну роль у патогенезі більшості ендокринних порушень відводять підвищеній (гіперфункція) або зниженій (гіпофункція) активності ендокринних залоз. Розрізняють декілька видів змін (гіпер- і гіпофункцій) ендокринної залози:

— абсолютну та відносну;

— первинну та вторинну;

— гостру та хронічну;

— тотальну та часткову.

Різні гормональні порушення, в тому числі й ендокринні захворювання, далеко не завжди зумовлені первинними розладами діяльності однієї з ендокринних залоз, що є лише елементом (хоч і дуже важливим) багатоланкового, багаторівневого, ієрархічно організованого нейроендокринного апарату.

21.1. Механізми ендокринних порушень

Механізми ендокринних порушень можуть бути різними:

— порушення центральних механізмів регуляції ендокринних залоз, тобто порушення ланки регуляції;

— порушення процесів синтезу і секреції гормонів в ендокринній залозі, тобто залозистої ланки;

— позазалозисті гормональні порушення, тобто порушення ланок транспорту, метаболізму, депонування, виведення та ефекту дії гормонів.

В основі розладів діяльності ланки регуляції лежать порушення трансгіпофізарного й парагіпофізарного шляхів регуляції ендокринних залоз за участі прямих і зворотних, позитивних і негативних зв'язків. Пусковим і визначальним механізмом різних ендокринних порушень є розвиток того чи іншого патологічного процесу (як первинного, так і вторинного) в різних структурах гіпоталамуса, тісно зв'язаних нервово-провідниковими зв'язками з більшістю відділів ЦНС

(особливо ретикулярною формацією стовбура мозку, таламусом, лімбічними структурами, корою півкуль великого мозку), і високочутливих до дії багатьох гуморальних речовин (у тому числі й гормонів).

Основу порушень трансгіпофізарного шляху регуляції функції ендокринних залоз становлять порушення діяльності дрібноклітинних і гладкоклітинних нейросекреторних ядер гіпоталамуса, які відповідають за продукцію ліберинів (кортиколіберину та ін.), статинів (соматостатинів та ін.), гормонів (вазопресину, окситоцину). Можуть порушуватись синтез і секреція цих нейрогормонів клітинами гіпоталамуса, а також їх транспорт в аденогіпофіз, можлива зміна чутливості клітин аденогіпофіза до відповідних ліберинів, статинів, вазопресину, які призводять до порушення продукції тропних гормонів, АКТГ та ін.

Таким чином, провідним механізмом розладів трансгіпофізарного шляху регуляції ендокринних залоз є гуморальний. Роль порушень нервово-провідникового механізму регуляції другорядна (підпорядкована).

Порушення парагіпофізарного шляху регуляції функції ендокринних залоз зумовлені розладами діяльності нервових клітин гіпоталамуса, які зв'язані через інші відділи ЦНС з вегетативними центрами й істотно впливають на структуру, функцію і метаболізм периферичних ендокринних залоз. Крім того, нейросекреторний продукт гіпоталамуса (ліберини, статини та гормони) може потрапляти в загальний кровотік, минаючи гіпофіз, тобто провідним механізмом розладів парагіпофізарного шляху регуляції ендокринних залоз є нервово-провідниковий. Роль порушень гуморального механізму регуляції незначна.

Важливе значення в розвитку ендокринної патології мають розлади механізмів зворотного (позитивного та негативного) зв'язку на рівні ланки регуляції (гіпоталамуса та гіпофіза). Останнє може виявлятися або в ослабленні, або в посиленні гальмівного впливу циркулюючих у крові гормонів до відповідних чутливих до них нейросекреторних клітин гіпоталамуса, а також на клітини гіпофіза, які виробляють тропні гормони. В умовах стресу, особливо сильного і тривалого, змінюється регуляція того чи іншого ендокринного комплексу за принципами непогодження (відхилення, виходу) або збурення (входу).

Ендокринні порушення, які викликані розвитком патологічних процесів у периферичній ендокринній залозі, зумовлені:

— прямою ушкоджувальною дією різних патогенних факторів (механічних, токсичних, інфекційних) на клітинні структури залози;

— розладом кровообігу, газообміну, живлення залози;

— пухлинним процесом (гормонально активні та гормонально неактивні пухлини);

— аутоімунним процесом (специфічні і неспецифічні для цієї залози комплекси антиген — антитіло ушкоджують залозисті клітини та викликають, наприклад, тиреоїдит Хасімото, атрофію надниркових і статевих залоз та ін.);

— генетичними дефектами процесів біосинтезу гормонів (наприклад, дефіцит 21-гідроксилази в корі надниркових залоз призводить до зниження секреції прогестерону, а отже, і глюкокортикоїдів, що надалі за участі механізмів негативного зворотного зв'язку призводить до активізації продукції кортиколіберину та кортикотропіну, далі — до гіперпродукції андрогенів у корі надниркових залоз, а пізніше — до атрофії статевих залоз та ін.);

— зміною (частіше зниженням) чутливості клітин периферичних ендокринних залоз до відповідного тропного гормону та ін.

Ендокринні порушення, які пов'язані з розладом позазалозистих механізмів, можуть бути різного походження.

Порушення процесів транспорту гормонів зумовлені такими причинами:

— розладом зв'язування гормону білками плазми крові (специфічно і неспецифічно зв'язуючими білками); клітинами крові, рецепторами клітинних мембран;

— розладами (на рівні систем і органів) кровообігу і лімфообігу;

— блокадою активності циркулюючого в крові пептидного гормону внаслідок:

а) розпаду молекули гормону під впливом відповідних пептидаз (наприклад, активізація інсулінази, яка призводить до дефіциту інсуліну);

б) зв'язування гормону (наприклад, інсуліну, кортикотропіну та ін.) відповідними аутоантитілами, що утворилися, та ін.

Активізація процесу зв'язування гормону білками крові призводить до зменшення елімінації (виведення) гормону з крові в клітинно-тканинні структури та зниження його біологічної активності.

Розлади метаболізму гормонів в органах, тканинах, клітинах-мішенях також можуть призвести до істотної зміни біологічної активності гормону (зниження, підвищення, цілковитого усунення, створення нової активності). Ендокринні розлади можуть бути пов'язані й із порушенням процесу виведення гормону (або у вільній біологічно активній формі, або в метаболізованій, інактивованій формі) з організму з сечею, потом, калом та жовчю. Наприклад, зменшення процесу фільтрації та ослаблення процесу реабсорбції в нирках може призвести до підвищення біологічної активності гормонів.

Розлади ефекторної ланки ендокринної системи можуть бути зумовлені:

— зміною (зменшенням, збільшенням) кількості та чутливості відповідних гормональних рецепторів;

— порушенням взаємодії гормону з рецепторами (мембран, цитоплазми та ядра);

— зміною кількості та активності антагоністів гормону (антигормону) та ін.

Наприклад, у разі уродженої відсутності андрогенних циторецепторів виникає синдром тестикулярної фемінізації, для якого характерна поява жіночих вторинних статевих ознак у чоловіків при наявності достатньої кількості тестостерону. При підвищеній чутливості рецепторів фолікулів яєчників до ендогенних андрогенів у жінок розвивається ідеопатичний гірсутизм (для якого характерний розвиток чоловічих вторинних статевих ознак: оволосіння за чоловічим типом, низький голос та ін.). При зменшенні кількості або чутливості інсулінових циторецепторів виникає цукровий діабет.

Таким чином, при порушеннях у різних ланках одного й того самого ендокринного комплексу (наприклад, гіпоталамо-гіпофізарно-адреналінового) можливе виникнення як подібних, так і (що буває частіше) відмінних проявів (ознак) гормональних порушень.

21.2. Особливості ендокринних захворювань

Ендокринні захворювання характеризуються такими особливостями:

— різноманітністю ендокринних порушень;

— зміною зовнішнього вигляду хворого;

— виникненням різних порушень метаболізму та функцій;

— частим залученням до ендокринної патології порушень статевих функцій, психічної та поведінкової діяльності;

— зміною кількості, якості (активності) і співвідношення гормонів у біологічних середовищах організму (крові, сечі, поту та ін.).

21.3. Компенсаторно-пристосувальні механізми при ендокринній патології

У патогенезі ендокринних захворювань розрізняють, з одного боку, механізми ушкодження, тобто виникнення та розвиток гормональних порушень, а з другого — механізми компенсації та відновлення. До останніх належать, наприклад, компенсаторна гіпертрофія яєчника або сім'яника після гемікастрації. Гіпертрофія і гіперплазія секреторних клітин коркової речовини надниркових залоз здатні повністю ком-

пенсувати адренокортикальну недостатність при видаленні більшої частини паренхіми залози. Ці реакції забезпечуються негативним зворотним зв'язком між гіпофізом та периферичними ендокринними органами.

21.4. Причини ендокринних порушень

Серед причин ендокринних порушень виділяють:

— психічну травму;

— некроз;

— пухлину;

— запальний процес;

— бактеріальні та вірусні захворювання, інтоксикації;

— місцеві розлади кровообігу (крововиливи, тромбоз);

— аліментарні порушення (дефіцит йоду та кобальту в їжі та воді, надмірне вживання вуглеводів);

— іонізуючу радіацію;

— уроджені хромосомні та генні аномалії.

Роль останніх у виникненні ендокринних порушень дуже велика. Вони часто виявляються при медико-генетичному обстеженні та пов'язані з порушенням розподілу хромосом у мейозі або з генною мутацією в ембріональному періоді розвитку та ін.

21.5. Порушення функцій гіпофіза

Гіпоталамо-гіпофізарна система є вищим регулятором функцій ендокринних залоз, основним субстратом нейроендокринної регуляції. Одне з головних місць у цій системі відводиться гіпофізу. Він, як правило, складається з двох долей: передньої залозистої, яка називається аденогіпофізом, та задньої — нейрогуморального походження, яка називається нейрогіпофізом. Функції гіпофіза та активність аденогіпофіза знаходяться під контролем гіпоталамуса. Досліди із подразненням гіпоталамічної ділянки електричним струмом показали, що функцію аденогіпофіза контролює медіобазальна частина гіпоталамуса, де виробляються рилізинг-фактори (на сьогоднішній день вони виділені відносно всіх гормонів аденогіпофіза). Тут також знаходяться й рецептори для відповідних «тропних» гормонів гіпофіза, тобто гіпоталамічна регуляція функцій аденогіпофіза здійснюється за принципом і прямого, і зворотного зв'язку. Рилізинг-фактори виділяються в кров.

Гіпофункція аденогіпофіза. Повну недостатність гіпофіза відновлюють в експерименті видаленням всієї залози або її передньої долі. Наслідки гіпофізектомії вивчені в експерименті у собак та щурів. У молодих тварин після видалення залози розвивається складний

симптомокомплекс, зумовлений дезорганізацією обміну речовин і регуляцією ендокринних функцій. Найбільш помітним зовнішнім проявом гіпофункції аденогіпофіза (після видалення гіпофіза, наприклад, у собак і щурів) є різке порушення росту та загального розвитку тварин. Зупинка росту пов'язана з випадінням соматотропної функції гіпофіза. Більшість інших порушень зумовлена недостатнім утворенням гормонів у периферичних залозах — щитовидній, надниркові та статевих, в яких відбувається атрофія внаслідок випадання відповідних функцій гіпофіза.

У гіпофізектомованих тварин спостерігається млявість, малорухомість, зниження основного обміну, здатність до гіпоглікемії, гіпотермія, гіпотензія, зниження резистентності до різних несприятливих впливів.

У людини повна недостатність функцій гіпофіза, або пангіпопітуїтаризм, буває вродженою або набутою. Найбільш часті причини захворювання — пухлини, післяпологовий некроз гіпофіза, травма черепа, запалення, тромбоз, вірусна інфекція.

Ушкодження залози в ембріональному або в препубертатному періоді призводить до карликовості, статевого недорозвинення, ослаблення функцій щитовидної залози, ендокринно-обмінних порушень, зниження реактивності (табл. 21.1).

При зруйнуванні понад 95 % маси залози у дорослих людей розвивається гіпофізарна кахексія, або хвороба Сіммондса, яка характеризується сильним виснаженням, атрофією щитовидної, надниркової та статевих залоз, м'язової тканини, вісцеральних органів, руйнуванням кісткової тканини, випадінням зубів та волосся, розладом функцій вегетативної нервової системи, гіпоглікемією, підвищенням чутливості до інсуліну. Більшість порушень пов'язана з зупинкою вироблення соматропіну та кортикотропіну.

Разом з тим у разі зменшення продукції будь-якого одного гормону (наприклад, соматотропіну) розвивається карликовість, або гіпофізарний нанізм (рис. 21.1). Генералізоване зменшення швидкості синтезу білків призводить до атрофії м'язів та сполучної тканини, що виявляється ззовні загальним постарінням.

Часткова гонадотропна недостатність призводить до інфантилізму: у дівчат — до відсутності менструацій, безпліддя, у хлопців — до гіпоплазії яєчок, фізичного та статевого недорозвинення.

Гіперфункція аденогіпофіза в людини виявляється у вигляді гіпофізарного гігантизму, або акромегалії, в залежності від того, в якому віці виникла патологія. Гіпофізарний гігантизм розвивається при надмірній секреції соматотропіну в молодому віці, до закриття епіфізарних хрящів.

Таблиця 21.1

Диференційна діагностика різних форм карликового росту (нанізму)

Форми нанізму	Ознаки
Премордіальна (здорова первинна карликовість) — сімейна, расова	Народжуються карликами, кістковий вік співпадає з паспортним, розумовий розвиток нормальний, статевий розвиток настає своєчасно. Функція ендокринних залоз у нормі
Гіпофізарний нанізм	Відставання в рості з 2—5-річного віку, затримка диференціації скелету, інфантилізм, зниження рівня соматотропіну
Хвороба Дауна (монголоїдна карликовість)	Характерний зовнішній вигляд: розкосі очі, безглуздий вираз обличчя, дебільність; вади розвитку
Тиреогенний нанізм (кретинізм)	Симптоми мікседеми, зниження інтелекту, різке зменшення рівня тироксину в крові
Синдром Шерешевського — Тернера	Характерний зовнішній вигляд: коротка шия з криловидними складками, вади розвитку внутрішніх органів, полідактилія, гіпогеніталізм. Статевий хроматин негативний
Хондродистрофія	Непропорційно короткі кінцівки при нормальному розвитку скелета, тулуба та голови, нормальний статевий розвиток
Синдром Моріака	Поєднання декомпенсованого цукрового діабету, гепатомегалії, інфантилізму

Аналогічні гормональні порушення в більш пізньому віці, тобто після закриття епіфізарних швів і завершення росту, є причиною акромегалії. Причиною підвищеної секреції соматотропіну при акромегалії є еозинофільна аденома гіпофіза (рис. 21.2). Окремі частини тіла при цьому непропорційно збільшуються, риси обличчя різко укрупнюються. Одночасно розвивається спланхномегалія (збільшення печінки, селезінки, серця та ін.). Ці зміни зумовлені посиленням періостального росту і розростанням м'яких тканин.

При акромегалії концентрація соматотропіну в крові може перевищувати нормальні показники в 100 разів і більше. Патологічний вплив надлишку соматотропіну на організм реалізується через його здатність підвищувати проникність клітинних мембран для амінокислот, прискорювати включення їх в синтезований білок та гальмувати розпад білків. В результаті посилення ліполізу та гальмування утворення жиру з вуглеводів збільшується мобілізація жиру з депо, вміст неестерифікованих жирних кислот у крові, їх окиснення в печінці та утворення кетонових тіл.

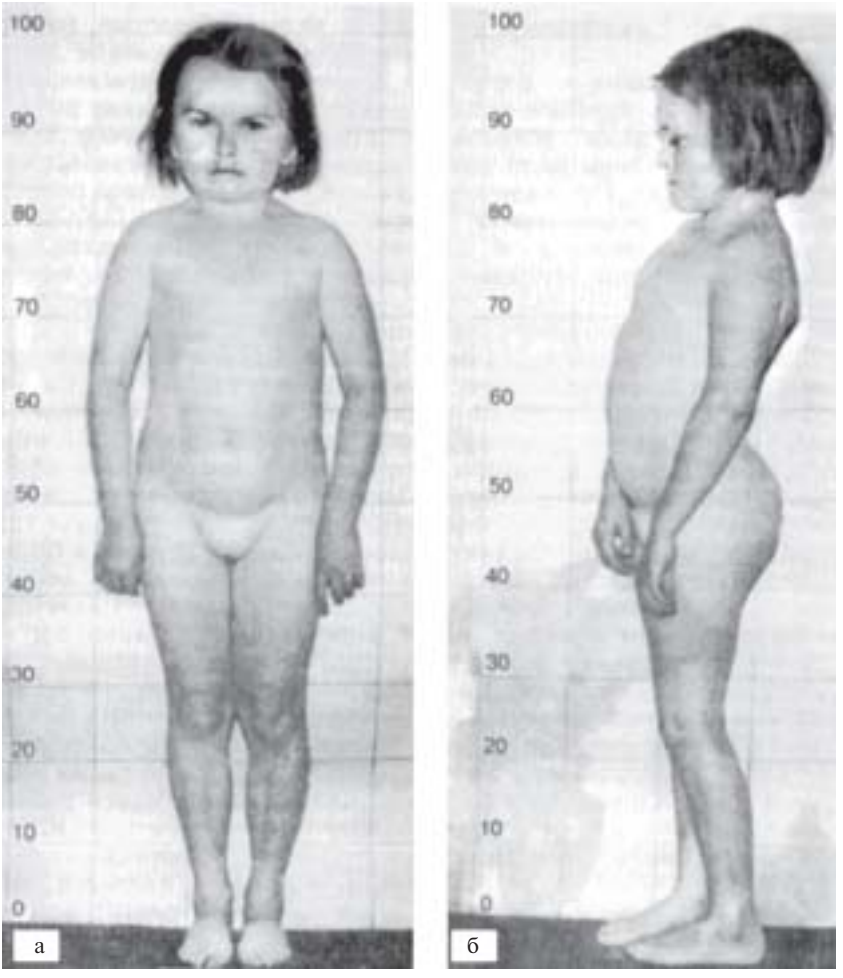


Рис. 21.1. Гіпофізарний нанізм (хвора Є., 16 років):
а — вигляд спереду; б — вигляд збоку (за А.С. Єфимовим та співавт., К., 1983)

Через вплив соматотропіну на різні ланки регуляції вуглеводного обміну при акромегалії часто спостерігається гіперглікемія, зниження толерантності до вуглеводів, зменшення чутливості до інсуліну.

Патологічний вплив соматотропіну на сполучну, кісткову та хрящову тканини при акромегалії зумовлений, зокрема, здатністю гормону стимулювати утворення найважливішого компонента колагену оксипроліну і хондроїтинсульфату. Ці та інші ефекти соматотропіну опосередкуються особливим фактором — соматомедином, що утворюється в печінці під його впливом.

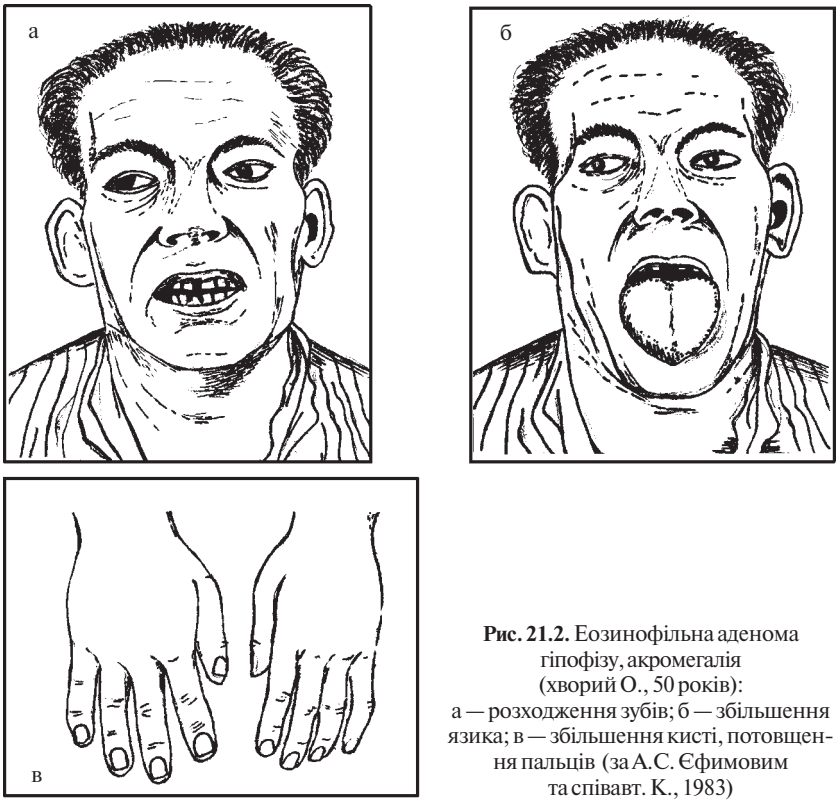


Рис. 21.2. Еозинофільна аденома гіпофізу, акромегалія (хворий О., 50 років): а — розходження зубів; б — збільшення язика; в — збільшення кисті, потовщення пальців (за А.С. Єфимовим та співавт. К., 1983)

21.6. Порушення функції щитовидної залози

Гіпофункція щитовидної залози. Причинами розвитку гіпотиреозу у людей є уроджені дефекти біосинтезу тиреоїдних гормонів, уроджена гіпоплазія або аплазія щитовидної залози, аутоімунні та інфекційні запальні процеси в залозі, видалення більшої кількості залозистого епітелію при хірургічних операціях, ушкодження залози тиреостатичними препаратами або радіоактивним йодом внаслідок перевищення лікувальних доз. Найчастіше причиною гіпотиреозу є недостатнє надходження в організм йоду та кобальту. Тяжку форму гіпотиреозу називають мікседемою (рис. 21.3). Уроджена мікседема, або гіпотиреоз, виявляється клінікою кретинізму.

Вроджена мікседема характеризується відставанням у розумовому та фізичному розвитку, уповільненою появою точок зскостеніння, закриттям тім'ячка. Дитина погано смокче грудне молоко. При огляді — млява, гіподинамічна, слабко реагує на оточуюче середовище. Обличчя широке, ніс приплюснутий, язик виступає з порожнини рота. Шкіра

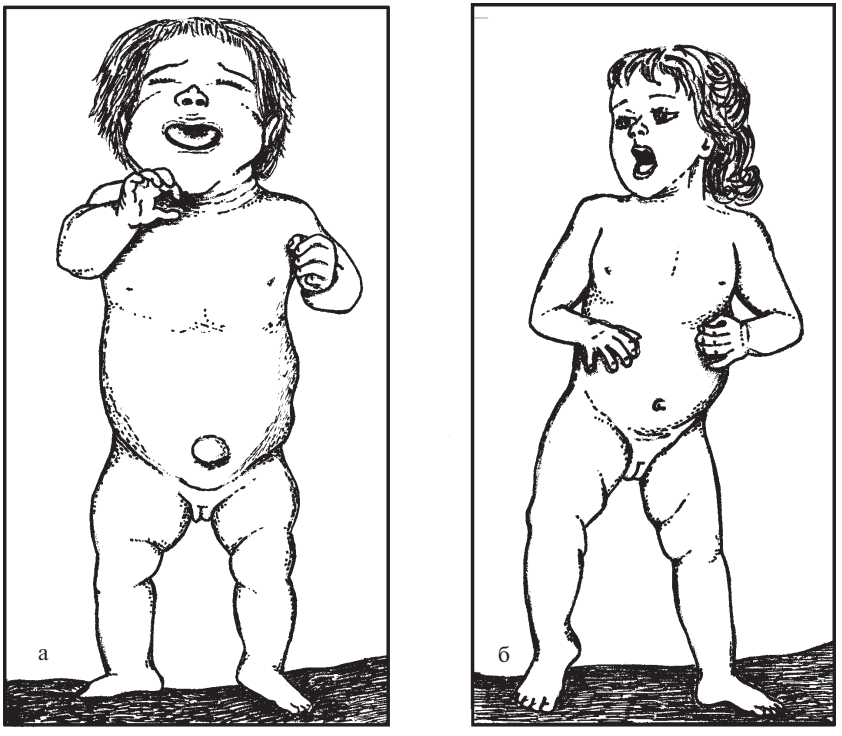


Рис. 21.3. Уроджена мікседема, або гіпотиреоз (хвора К., 3 роки):
а — до лікування; б — після лікування (за А.С. Єфимовим та співавт. К., 1983)

суха, жовтуватого кольору з гіперкератозом, підшкірно жировий шар розвинутий добре, волосся сухе, рідке, на спині легкий гіпертрихоз. М'язова система розвинута погано. Діти в звичайні строки не тримають голівку, ходити починають у 2–3 роки. У старших вікових групах розвивається гіпертрофія м'язів, створюється враження атлетичної зовнішності. Звертає на себе увагу розширення меж серця, брадикардія, артеріальна гіпотензія, анемія, зниження апетиту, запор, здуття живота. У дівчат може спостерігатися лакторея. При лабораторних дослідженнях виявляється зниження в крові рівня загального тироксину, підвищення вмісту холестерину та β-ліпопротеїдів.

Кретинізм зустрічається в ендемічній щодо зоба місцевості (Середня та Південно-Східна Азія, Західна Африка). Крім рис, властивих уродженій мікседемі, характеризується більш вираженою клінікою, нерідко з наявністю зоба. Розумовий розвиток відстає до ступеня дебільності й імбецільності; відзначається глухонімота. Можливі органічні ураження нервової системи — гідроцефалія, пірамідні знаки, збільшення турецького сідла на рентгенограмі. Замісна терапія малоефективна.

Гіпотиреоз — порівняно рідке захворювання, зустрічається переважно у жінок 30–60 років, характеризується зниженням обміну речовин, ожирінням, малорухомістю, зниженням температури тіла. В результаті посиленої гідратації шкіри і підшкірної клітковини і надлишкового накопичення в них гідрофільних слизових речовин обличчя стає одутлим, з блідною мімікою, потовщеним носом та іншими трофічними порушеннями. Статева функція поступово згасає, знижується інтелект, притупляється пам'ять, з'являються апатія, сонливість, а в пізньому періоді хвороби — олігофренія.

Характерні для гіпотиреозу порушення вищої нервової діяльності, трофіки, водно-електролітного, білкового і жирового обмінів, росту і статевого розвитку, терморегуляції та інших функцій життєдіяльності організму при кретинізмі досягають крайнього ступеня.

Прогноз при гіпотиреозі сприятливий. Адекватне лікування значно покращує прогноз. При уродженому гіпотиреозі надзвичайно велике значення має повноцінна і постійна замісна терапія з грудного віку, що забезпечує нормальний розумовий, фізичний і статевий розвиток дітей. Замісне лікування у дорослих відновлює працездатність і попереджує ускладнення.

Лікування при гіпотиреозі починається з повноцінної дієти, призначення вітамінів (ретинолу, аскорбінової кислоти, тіаміну). Дієтичне харчування при гіпотиреозі передбачає підвищену кількість білка, обмеження вуглеводів і жирів. У раціоні хворого повинно бути 120–140 мг білка. При надлишковій масі тіла енергетична цінність їжі повинна бути обмеженою. З цією метою використовують основний метод лікування при гіпотиреозі — використання препаратів тиреоїдних гормонів трийодтироніну гідрохлорид, тироксин.

Збільшення щитовидної залози при недостатності йоду відоме під назвою ендемічний зоб. Це захворювання поширене у всіх країнах. У світі нараховується більш ніж 200 млн хворих на ендемічний зоб. В окремих районах цим захворюванням охоплені від 0,4 до 90 % населення. Зоб зустрічається в гірській місцевості (Альпи, Алтай, Гімалаї, Кавказ, Карпати, Кордильєри, Тян-Шань) та рівнинній (Тропічна Африка, Південна Америка). Ендемічний зоб зустрічається в центральних областях СНД, Західній Україні, Білорусі, країнах Закавказзя, в Середній Азії, в районах Забайкалля і Далекого Сходу, у пониззях сибірських рік. Місцевість вважається ендемічною, якщо 10 % населення мають ознаки зобу. Частіше хворіють жінки.

Перебіг багато в чому визначається формою зоба (дифузний, вузловий), ступенем збільшення залози. Вузловий, або змішаний, зоб частіше дає ускладнення у вигляді здавлення прилеглих органів чи злоякі-

сного переродження. Зоб IV–V ступенів нерідко супроводжується розвитком «зобного серця» чи іншими симптомами здавлення прилеглих органів. Можливий крововилив у тканину зоба, запалення — струміт, злоякісне переродження.

Прогноз для життя сприятливий. Зростання зоба звичайно відбувається повільно, триває роками і десятиліттями. Під впливом йодної профілактики і своєчасного лікування дифузний зоб невеликого ступеня піддається зворотному розвитку. При зобі вираженого ступеня при наявності вузла необхідне оперативне втручання.

Гіперфункція щитовидної залози. Підвищення продукції тиреоїдних гормонів (гіпертиреоз), ослаблення міцності зв'язку тироксину з тироксинзв'язувальним глобуліном, порушення метаболізму гормонів щитовидної залози або підвищення чутливості тканин-мішеней до їхньої дії призводять до розвитку тиреотоксикозу. Найбільш частим проявом його є дифузний токсичний зоб (базедова хвороба, хвороба Грейвса (рис. 21.4).

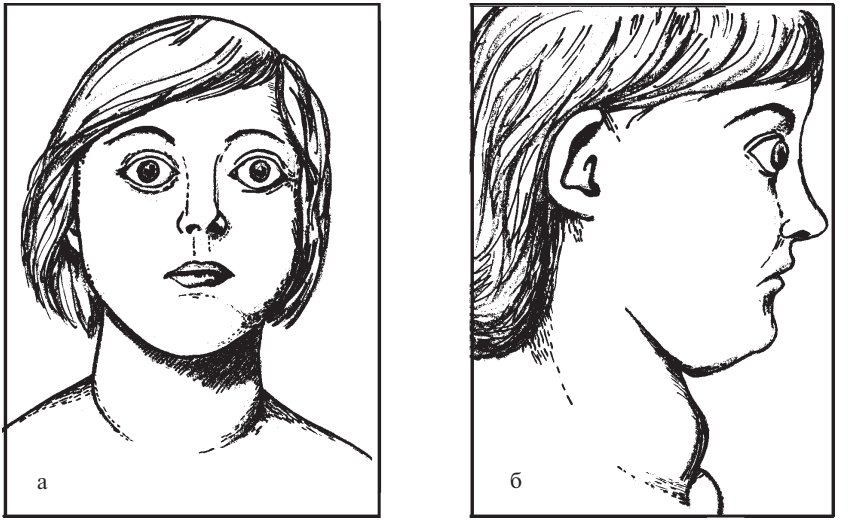


Рис. 21.4. Дифузний токсичний зоб IV ступеня: а — вигляд попереду; б — вигляд збоку (за А.С. Єфимовим та співавт. К., 1983)

Базедова хвороба характеризується типовим симптомокомплексом: збільшенням щитовидної залози, витрішкуватістю, підвищенням основного обміну, посиленням теплопродукції, тахікардією, тремтінням пальців рук, підвищенням психічної збудливості. Ці та багато інших патологічних явищ зумовлені токсичною дією надлишкової кількості тироксину і трийодтироніну.

Негативний азотистий баланс при тиреотоксикозі свідчить про переважання катаболізму білків. Унаслідок посиленого розпаду глікогену в печінці та м'язовій тканині відзначається гіперглікемія. Утилізація глюкози тканинами прискорена, активність гексокінази підвищена. Надлишок тиреоїдних гормонів гальмує перехід вуглеводів у жири, прискорює розпад холестерину та його утилізацію в тканинах, інтенсифікує окиснення жирів у печінці, а також підвищує чутливість жирової тканини до ліполітичної дії адреналіну. Наслідком перелічених змін є посилена мобілізація жиру з депо, що пояснює схуднення хворих на тиреотоксикоз, гіпохолестеринемію та гіперкетонемії. Тиреоїдні гормони порушують метаболізм серцевого м'яза. Виявляються дистрофічні зміни в міокарді, порушення передсердно-шлуночкової провідності, перевантаження лівого шлуночка. Порушується енергетичне і пластичне забезпечення серцевої діяльності. «Тиреотоксичне» серце неадекватно реагує на холінергічні й адренергічні впливи.

Найважливішим етіологічним фактором тиреотоксикозу у людини є психічна травма. Факторами, які спричинюють захворювання, є інфекція, переохолодження, а також фізіологічні коливання функціональної активності залози, які пов'язані з менструальним циклом.

У патогенезі базедової хвороби основного значення надають порушенню імунологічних процесів і збільшенню чутливості адренорецепторів до катехоламінів.

Нерідко зустрічається особливий вид офтальмопатії, що характеризується прогресуючим перебігом, зустрічається частіше у чоловіків, хворі звичайно скаржаться на біль при русі очних яблук, різь, відчуття піску в очах, двоїння, набряклість вік, витрішкуватість, сльозотечу, почервоніння очей. У хворих знижується чутливість рогової оболонки, виявляються запальні зміни, виразки. Випинання очних яблук може бути асиметричним. Ступінь птозу іноді досягає 23–33 мм.

Найбільш тяжким, загрозливим для життя хворого ускладненням дифузного токсичного зобу є тиреотоксичний криз. Причинами кризу можуть бути несвоєчасне діагностування тяжкої форми захворювання, приєднання інтеркурентних інфекцій, хірургічне втручання, гостра психічна травма та ін. Приводом до розвитку кризу може з'явитися тиреоїдектомія. Провісником кризу є наростання всіх клінічних проявів захворювання з боку нервової, серцево-судинної, травної систем. Нервове порушення змінюється сплутаністю свідомості, втратою орієнтації, коматозним станом. Прогресує м'язова слабкість і адинамія. Шкіра гаряча, волога, рясне потовиділення. Температура тіла — 39–40 °С. Пульс 180–200 уд./хв, артеріальний тиск знижується, може виникнути миготлива аритмія і гостра недостатність серця. Підсилю-

ються диспептичні явища (нудота, блювота, пронос). У повітрі, що видихається, й у сечі визначається ацетон. Нерідко з'являється жовтяниця як прояв гострої дистрофії печінки. Може розвитися гостра недостатність кори надниркових залоз. Тиреотоксичний криз іноді закінчується летально.

Патогенез тиреотоксичного кризу пояснюється токсичним впливом тиреоїдних гормонів на центральну нервову систему, печінку, надниркові залози.

Лікування при дифузному токсичному зобі спрямоване на пригнічення активності щитовидної залози шляхом пригнічення синтезу тиреоїдних гормонів.

Існують три методи лікування при дифузному токсичному зобі: медикаментозний, хірургічний, радіаційний. Медикаментозне лікування застосовується як самостійний метод для повної ліквідації захворювання, а також для підготовки хворих до субтотальної струмектомії, радіотерапії, у вагітних, котрим протипоказана операція. Медикаментозна терапія призначається практично кожному, хто уперше захворів на дифузійний токсичний зоб.

21.7. Порушення функцій паращитовидних залоз

Гіпофункція паращитовидних залоз. Випадання функції паращитовидних залоз зумовлює розвиток паратиреопривної тетанії. В експерименті її відтворюють видаленням залоз у собак і кішок. Через однудві доби після операції тварини стають млявими, відмовляються від їжі, у них спостерігається спрага, зниження температури тіла, задишка. Внаслідок зменшення концентрації кальцію в крові (з 2,2502,99 до 1–1,25 ммоль/л) змінюється співвідношення одновалентних (Na^+, K^+) і двовалентних (Ca^{2+}, Mg^{2+}) іонів. Наслідком цього є різке підвищення нервово-м'язової збудливості. З'являється м'язова ригідність, порушується хода. При цьому спостерігаються множинні фібрилярні скорочення м'язів усього тіла, до яких потім приєднуються приступи клонічних судорог. Клонічні судороги переходять у тонічні, розвивається опістотонус (різке вигинання тулуба із закинутою головою). Судомні скорочення можуть поширюватися і на внутрішні органи (пілороспазм, ларингоспазм). Під час одного з таких приступів тварина гине.

На тлі гіпокальціємії у крові збільшується вміст неорганічного фосфору. Порушення мінерального обміну зумовлені гальмуванням резорбції кісткової тканини, всмоктування кальцію в кишках і збільшенням реабсорбції фосфатів у канальцях нефронів.

У патогенезі паратиреопривної тетанії певного значення надають порушенню дезінтоксикаційної функції печінки. Годування м'ясом

собак, яким видалено паращитовидні залози, посилює тетанію внаслідок недостатнього знешкодження продуктів азотистого обміну, зокрема ослаблення здатності печінки перетворювати аміак на сечовину.

У разі наявності додаткових паращитовидних залоз (у кролів, щурів) або збереження під час операції шматочка паращитовидної залози у тварин розвивається хронічний гіпопаратиреоз, клінічна картина якого відома як паратиреопривна кахексія. Вона характеризується схудненням, анорексією, підвищеною нервово-м'язовою збудливістю, диспепсією та різноманітними трофічними розладами.

Гіпопаратиреоз у людини найчастіше виникає внаслідок випадкового ушкодження або видалення паращитовидних залоз під час оперативного втручання на щитовидній залозі. Відносна гіпофункція залоз спостерігається при інтенсивному рості, вагітності, лактації та інших станах, при яких підвищена потреба організму в солях кальцію.

Патогенез і клінічна картина гіпопаратиреозу у людини близькі до тих, що спостерігаються в експерименті. Підвищення нервово-м'язової збудливості встановлюють за появою м'язових скорочень під час подразнення рухових нервів гальванічним струмом певної сили, при здавлюванні руки вище ліктя або легкому постукуванні по шкірі в місці виходу лицевого нерва спереду від зовнішнього слухового проходу.

У дітей на першому-другому році життя, звичайно в поєднанні з рахітом, нерідко спостерігається *спазмофілія* — періодичні судоми м'язів, що виникають при підвищенні навколишньої температури та інших несприятливих впливах. Особливо небезпечний ларингоспазм, який може спричинити асфікцію і смерть.

Гіперфункція паращитовидних залоз. Унаслідок підвищеної секреції паратирину посилюється утворення й активність остеобластів, що здійснюють резорбцію кістки, і гальмується диференціація їх в стеобласти, які беруть участь у новоутворенні кісткової тканини. Разом з тим підвищується всмоктування кальцію в кишках, зменшується зворотне всмоктування фосфатів у канальцях нефронів, підвищується утворення розчинних солей кальцію в різних органах, у тому числі в нирках.

Гіперпаратиреоз у експериментальних тварин відтворюють введенням екстракту паращитовидних залоз тварин або очищеного паратирину. Під впливом великих доз гормону рівень кальцію в крові досягає 4,99 ммоль/л, концентрація неорганічного фосфору знижується, посилюється виділення фосфору з сечею. Хоч паратирин і посилює дещо канальцеву реабсорбцію іонів кальцію, виведення їх із сечею підвищується за рахунок значної гіперкальціємії. Виникає зневоднення організму, блювання, гарячка, гостра недостатність нирок, унаслідок чого тварина гине.

Експериментальний хронічний гіперпаратиреоз відрізняється від гострої інтоксикації паратирином. При цьому спостерігається прогресуюче розрідження кісткової тканини (остеопороз), відкладення солей кальцію в нирках, легенях, серці та інших внутрішніх органах аж до повної їх кальцинації. Стінки судин стають твердими і ламкими, тиск крові підвищується. Тварини гинуть, як правило, від уремії.

Походження гіперпаратиреозу у людей пов'язують з аденомою або гіперплазією паращитовидних залоз. *Генералізована фіброзна остеодистрофія*, що розвивається при цьому, характеризується болем у м'язах, кістках і суглобах, розм'якшенням кісток, різкою деформацією скелета. Мінеральні компоненти вимиваються з кісткової тканини і відкладаються у м'язах та внутрішніх органах (це явище образно називають переміщенням скелета в м'які тканини). Розвивається нефрокальциноз, звуження просвіту канальців нефронів і закупорка їх каменями (нефролітіаз) і в результаті — тяжка недостатність нирок. Унаслідок відкладень солей кальцію в стінках магістральних судин порушується гемодинаміка і кровопостачання тканин.

21.8. Порушення функцій надниркових залоз

Гіпофункція коркової речовини надниркових залоз. Уперше Броун-Секар встановив, що видалення обох надниркових залоз (адреналектомія) спричинює в організмі патологічні зміни, несумісні з життям. При цьому вирішальне значення має випадіння функції коркової речовини, в той час як недостатність мозкової речовини компенсується виробленням катехоламінів хромафінними клітинами симпатичної частини вегетативної нервової системи.

Гостра недостатність коркової речовини надниркових залоз розвивається у собак, кішок та гвінейських свинок, тобто в тих тварин, які не мають додаткової адренокортикальної тканини.

Через один-два дні після адреналектомії з'являється м'язова слабкість, анорексія, блювання, пронос. Тварини апатичні, слабко реагують на зовнішні подразники. Температура тіла знижується. Адреналектомовані тварини досить чутливі до інфекції, інтоксикації, переохолодження тощо. Симптоми гострої недостності надниркових залоз прогресують із часом. Тривалість життя адреналектомованих собак і кішок коливається від 2–3 до 9–11 діб.

Гостра адренокортикальна недостатність у людини може виникнути внаслідок крововиливу в надниркові залози.

Хронічна недостатність коркової речовини надниркових залоз у людини відома під назвою аддісонової, або бронзової, хвороби. Вона виникає здебільшого при туберкульозі надниркових залоз, а також атрофії

коркової речовини після перенесених тяжких інфекційних захворювань або тривалого лікування кортикостероїдними препаратами.

Для хронічного гіпоадренокортицизму характерні схуднення, швидка фізична і психічна втомлюваність, поганий апетит, дисфункція травного каналу, артеріальна гіпотензія, прогресуюча гіперпігментація шкіри. Механізм гіперпігментації пов'язаний із посиленням меланоцитостимулюючої активності гіпофіза, яка супроводжує збільшення секреції кортикотропіну, що виникає при гіпоадренокортицизмі. Різні патогенні впливи — травма, інфекція, крововтрата і навіть екстракція зуба — у хворого на аддісонову хворобу можуть спричинити гостру недостатність коркової речовини надниркових залоз.

Гіперфункція і дисфункція коркової речовини надниркових залоз. Провідними патогенетичними ланками, що визначають клінічну картину гіперфункції та дисфункції коркової ревочини надниркових залоз, є надлишкова секреція гідрокортизону (хвороба і синдром Іценка — Кушінга), альдостерону (гіперальдостеронізм), андрогенів (адреногенітальний синдром, андростерома) або естрогенів (кортикоестрома).

Рис. 21.5. Передчасне статеве дозрівання у хлопчика 5 років (за А.С. Єфимовим та співавт. К., 1983)

Адреногенітальний синдром у дітей є клінічним проявом уродженої гіперплазії коркової речовини надниркових залоз. Виникнення синдрому пов'язують із генетично зумовленою блокадою синтезу гідрокортизону. При цьому розгальмовується секреція кортикотропіну, який, у свою чергу, стимулює вироблення андрогенів надниркovими залозами. Останні чинять вірилізуючу дію (поява й посилення ознак чоловічої статі) вже у внутрішньоутробному періоді. Наслідки гормональних порушень різні — від легкої маскулінізації до грубих анатомічних аномалій фізичного і статевого розвитку (рис. 21.5).

У хлопчиків така патологія зумовлює передчасний розвиток вторинних статевих ознак, дівчатка часто народжуються з явищами псевдогермафродитизму (рис. 21.6).

Один із варіантів адреногенітального синдрому у дітей характеризується більш

глибоким ушкодженням ферментів біосинтезу стероїдних гормонів і супроводжується тяжкими порушеннями водно-мінерального обміну (синдром втрати солі). Без замісної терапії кортикостероїдами діти гинуть у ранньому віці.

Якщо синтез гормонів блокований на завершальній стадії, що каталізується 11-гідроксилазою, утворюється надлишок дезоксикортикостерону — стероїду з властивостями мінералокортикоїдів. У результаті розвивається тяжка артеріальна гіпертензія.

Гіперандрогенізація та гіперестрогенізація організму можуть спостерігатися у дітей і дорослих унаслідок пухлинного переродження сітчастої (внутрішньої) зони коркової речовини надниркових залоз. Залежно від характеру гормональної секреції та відповідності її статі хворого спостерігається вірилізація (у жінок), фемінізація (у чоловіків) або передчасний статевий розвиток в осіб обох статей.

Порушення функцій мозкової речовини надниркових залоз. Надмірна секреція катехоламінів спостерігається при феохромоцитомі — пухлині, що походить із мозкової речовини надниркових залоз. Вона супроводжується параксизмальною або стійкою артеріальною гіпертензією або приступами, під час яких виникає тахікардія, підвищується артеріальний тиск, з'являється різкий біль у надчеревній ділянці, рясне потовиділення. Приступи пояснюються масивним викидом у кров адреналіну й норадреналіну під впливом психічного або фізичного навантаження та інших провокуючих факторів.

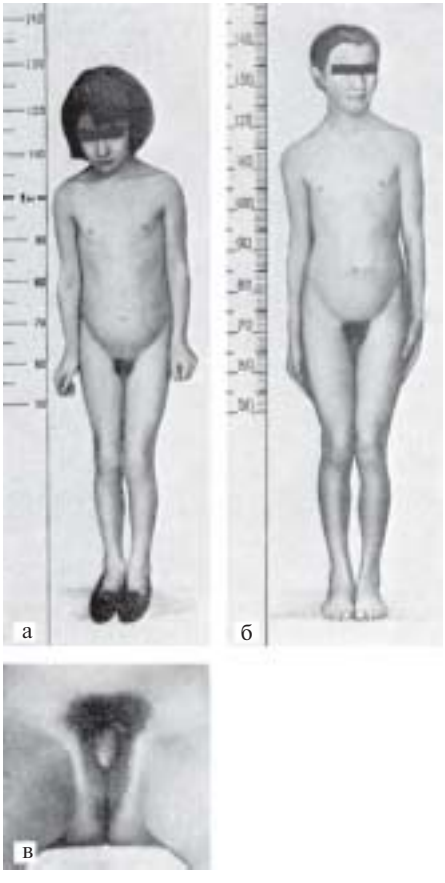


Рис. 21.6. Андреногенітальний синдром у дівчинки 6 років: гіпертрофований клітор (за А.С. Єфимовим та співавт. К.,1983)

21.9. Порушення функцій статевих залоз

Гіпофункція статевих залоз. Недостатність ендокринної функції статевих залоз може бути зумовлена видаленням їх хірургічним шляхом (кастрація), руйнуванням запальним процесом, токсинами, іонізуючим випромінюванням, розладами гіпоталамо-гіпофізарної регуляції. Окрему групу становлять уроджені порушення статевого розвитку, зумовлені хромосомними аномаліями або мутацією генів. Неопущення яєчок у мошонку (крипторхізм), гіпоплазія яєчок та яєчників, уроджена відсутність статевих залоз, псевдогермафродитизм — усі ці аномалії розвитку супроводжуються гіпогонадізмом.

Кастрація тварин, що ростуть, призводить до видовження та стоншення кісток, зменшення маси м'язової тканини, надлишкового відкладання жиру. У самців спостерігається недорозвинення статевого члена, сім'яних пухирців і передміхурової залози; в самиць — недорозвинення матки та її придатків, відсутність циклічних змін. Ці порушення зумовлені випадінням морфогенетичної, анаболічної та специфічної (андрогенної й естрогенної) дії статевих стероїдів.

Кастрація після статевого дозрівання відбивається переважно на обміні речовин і функції статевих органів, спричиняючи їх атрофію, зникнення інстинктів, припинення циклічних процесів у матці, піхві та маткових трубах, інволюцію вторинних статевих ознак. Рано розвивається атеросклероз, змінюється співвідношення процесів збудження і гальмування в корі великого мозку.

Зменшення синтезу прогестерону внаслідок гормональної недостатності жовтого тіла може бути причиною спонтанних абортів, оскільки прогестерон бере участь у секреторних процесах в ендометрії та розслабленні міометрія. Введення в цих випадках препаратів прогестерону дає змогу зберегти вагітність.

Згасання гормональної активності статевих залоз із віком лежить в основі клімаксу у жінок і чоловіків. Клімактеричний синдром іноді набуває патологічного перебігу і потребує лікування.

Гіперфункція статевих залоз. Посилення гонадотропної функції гіпофіза або гормонально-активна пухлина яєчок та яєчників у ранньому віці зумовлюють передчасне статеве дозрівання. Під впливом надлишкової кількості андрогенів хлопчики перетворюються на «маленьких геркулесів» з короткими кінцівками і сильними м'язами. У разі збільшення секреції гонадотропінів у сім'яних канальцях яєчка знаходять зрілі сперматозоони. Зовнішні статеві органи, а також яєчка гіпертрофовані, що дає змогу відрізнити цю патологію від адрено-

генітального синдрому. Гіперандрогенізація спричиняє ранню появу вторинних статевих ознак — низький голос, оволосіння лобка, обличчя, пахвових ямок та ін. У дівчаток під впливом надлишку естрогенів дуже рано з'являється менструація, спостерігається ріст молочних залоз, оволосіння лобка, відкладання жиру в ділянці таза і стегон.

Підвищена секреція гормонів яєчника у дорослих жінок зумовлює порушення менструального циклу та інші розлади. Так, надмірне надходження у кров естрогенів унаслідок персистенції фолікула (стан, при якому фолікул не досягає повного дозрівання і не настає овуляція) часто спричиняє маткові кровотечі. Підвищена секреція прогестерону супроводжується аменореєю, збільшенням об'єму матки і молочних залоз.

Періодична секреція естрогенів і прогестерону, що змінюється, визначає перебіг менструального циклу, у якому виділяють дві фази: фолікулінову (від початку менструації до овуляції) і лютеїнову — від овуляції до початку наступної менструації (рис 21.7).

У фазу десквамації маткового циклу на тлі різкого зниження вироблення статевих гормонів (2–6 днів) відбувається відторгнення функціонального шару ендометрія (до базального шару). У фазі регенерації і проліферації (від 6-го до 16-го дня) у результаті переважного впливу екстрогенів, секреція яких збільшується в міру прогресування росту фолікула, відбувається регенерація і проліферація функціонального шару ендометрія за рахунок базального шару, що залишився. Максимальна концентрація екстрогенів спостерігається до моменту овуляції. Надалі настає лютеїнова фаза — фаза секреції маткового циклу (від 16-го до 23–30-го дня), що характеризується посиленням функції маткових залоз, набряканням ендометрія, зростанням вмісту в ньому глікогену, значним посиленням його кровообігу. Зазначені зміни виникають завдяки утворенню жовтого тіла і продукції їм прогестерону.

При відсутності запліднення функція жовтого тіла припиняється, концентрація прогестерону в крові різко падає, що призводить до зменшення проникності кровоносних судин ендометрія, спазму артерій, порушення харчування ендометрію, некрозу капілярів, зморщування і відторгнення ендометрія і крові з розкритих судин, тобто настає менструація.

Випадання впливу прогестерону викликає зростання фолікула з посиленням секреції екстрогенів, припинення менструації і регенерацію функціонального шару ендометрія. У регуляції менструального циклу, крім гонадотропних і статевих гормонів, беруть участь окситоцин, серотонін і простагландини.

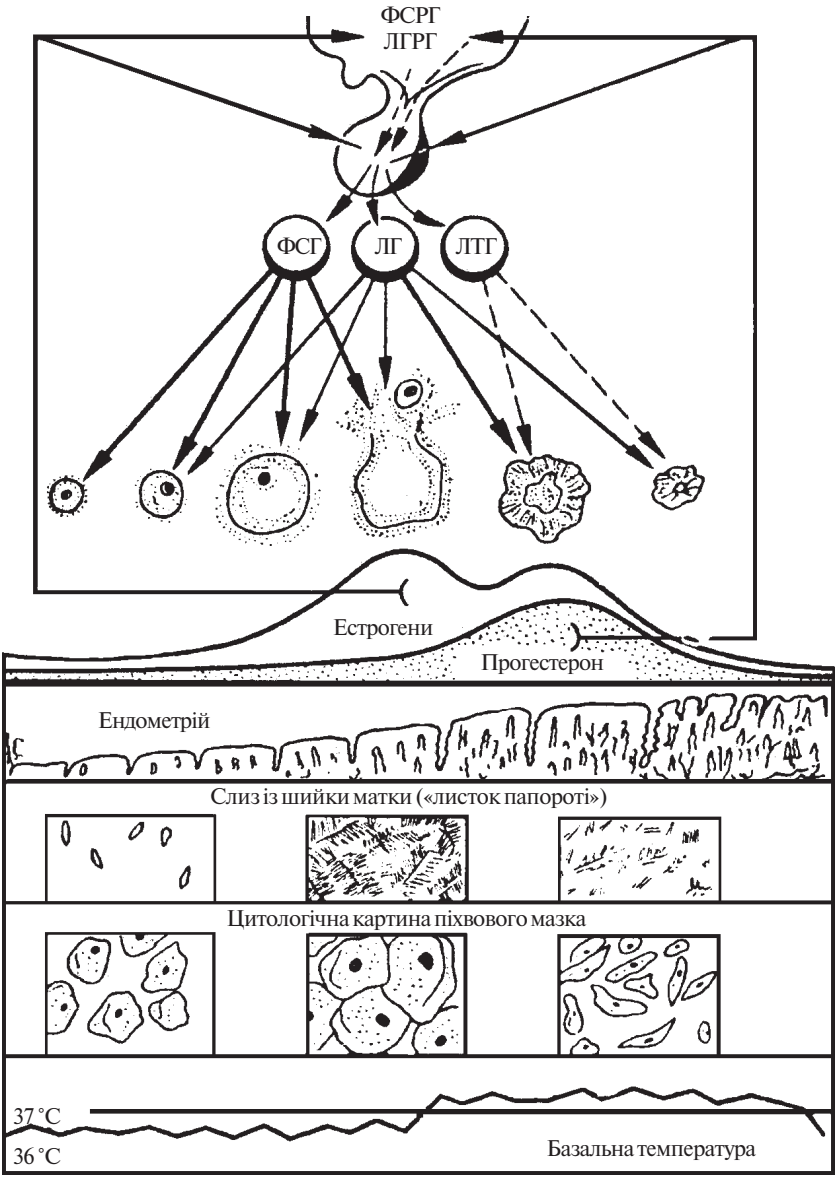


Рис. 21.7. Схема регуляції менструального циклу

Таким чином, утворення екстрогенів та їх секреція поступово збільшуються від початку фолікулінової фази (фази регенерації маткового циклу) і досягають максимуму до моменту овуляції («овуляційний пік»). Секреція прогестерону різко підвищується на початку овуляції і досягає максимуму в період розквіту жовтого тіла. Тоді ж відбувається менш виражений другий підйом секреції екстрогенів «лютеїновий пік».

Базисні поняття (визначення)

Адреналектомія — оперативне видалення надниркових залоз.

Гормон — біологічно активна речовина, що є продуктом секреції ендокринних залоз.

Ліберини (рилізинг-фактори) — нейрогормони (гормони гіпоталамуса), що стимулюють секрецію гормонів передньої частини гіпофіза (аденогіпофіза).

Селективна дія — вибіркова дія.

Статини — нейрогормони (гормони гіпоталамуса), що гальмують секрецію гормонів гіпофіза.

Глава 22

ПАТОЛОГІЧНА ФІЗІОЛОГІЯ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ

З урахуванням специфіки підготовки провізорів та цілеспрямованого використання психотропних засобів, переважно в умовах стаціонару, розглянемо етіологію і патогенез нервових розладів та хвороб центральної і периферійної нервової системи, які найчастіше зустрічаються.

Під патологією нервової регуляції функцій належить розуміти патологію нервово-гуморально-гормональної регуляції при організуючій ролі нервового апарату. Патологія нервової системи викликає порушення: нормального метаболізму, нормальної функції та нормальної структури різних тканин, органів, систем та організму в цілому; здатності організму пристосовуватись до обставин навколишнього середовища, які змінюються; здатності організму своєчасно та повноцінно відновлювати обмінно-структурно-функціональні процеси при пошкодженнях і т. п.

22.1. Причини та умови виникнення порушень діяльності нервової системи

Порушення діяльності нервової системи виникають унаслідок дії на організм різноманітних патогенних факторів, які мають екзогенну чи ендогенну природу:

— первинні екзогенні (фізичні, хімічні, біологічні, лікарські засоби та ін.). Специфічним для людини патогенним фактором є слово — воно може викликати порушення психічної діяльності, поведінки, розлади різних функцій;

— первинні ендогенні (продукти проміжного і кінцевого обміну при розладах діяльності внутрішніх органів, при ішемії, гіпоксії, запаленні, порушеннях діяльності генетичного та хромосомного апаратів нейронів і т. п.);

— вторинні ендогенні (які утворюються в самій нервовій системі патотрофогени, аутоантитіла, нейротоксини, інгібітори ферментів, що відповідають за синтез і зруйнування нейромедіаторів, і т. д.).

Значна роль у розвитку патології нервової системи відводиться вихідному функціональному стану нервової системи, спадковим факторам, конституції, віку, статі, дефіциту поживних (пластичних та енергетичних) речовин, стану гематоенцефалічного бар'єру і т. д. Реалізація патогенних впливів залежить від їх сили та тривалості: чим сильніші та довші ці впливи, тим значніший ефект.

Шляхи впливу патогенних факторів на нервову систему можуть бути прямими і посередніми (через зміни безумовно- й умовно-рефлекторної, гуморальної та гормональної регуляції діяльності життєво важливих органів і систем, доставки і використання субстратів, вітамінів, електролітів і т. д.). При цьому необхідно враховувати можливість їх локальної або широкої дії на різні відділи, ланки і рівні нервової системи (соматичні та вегетативні, центральні та периферійні, чутливі, рухові, асоціативні та інші структури) або різні елементи нейрона (рецептори, провідники, тіло), весь нейрон чи групи нейронів і т. д.

Розлади нервової діяльності, які призводять до різноманітних порушень функцій органів і систем в організмі, залежать від виду патогенного фактора і локалізації, інтенсивності та характеру ушкоджуючої дії, від можливості: об'єднання ушкоджених і неушкоджених утворень нервової системи в нову патологічну систему, від активності захисно-компенсаційно-пристосувальних механізмів як з боку самої нервової системи, так і з боку інших систем організму (їх лабільності, пластичності, резервних можливостей, реактивності, резистентності та ін.).

Стадійність патологічного процесу в нервовій системі зумовлена внутрішніми закономірностями розвитку та перебігу цього процесу, визначається його ендогенізацією, вмиканням та приєднанням різних патогенетичних факторів. Причому кожна стадія патологічного процесу має свою специфіку і неспецифічну картину. В патології нервової системи велику роль відіграють так звані слідові реакції, тобто структурно-функціональні зміни, які зберігаються довгий час і викликані попереднім патологічним процесом або знову організованою патологічною системою.

22.2. Результати патологічних процесів у нервовій системі

Результати патологічних процесів у нервовій системі можуть бути різними:

— посилення патологічного процесу;

— ослаблення патологічного процесу і одужання (з повним та неповним відновленням функцій);

— виникнення стійкості патологічного стану нервової системи;
— виникнення нового патологічного процесу.

22.3. Типові патологічні процеси в нервовій системі

В патології нервової системи велике значення мають типові патологічні процеси:

1. Дефіцит процесу гальмування, який призводить до патологічного розгальмування. Ті чи інші нервові утворення, які вийшли з-під гальмівного контролю, стають погано регульованими, їх діяльність перестає відповідати вимогам організму, що знижує можливості пристосовуватись. Даний патологічний процес лежить в основі створення генераторів патологічно-посиленого збудження, патологічних рефлексів та ін. Дефіцит гальмування та розгальмування має місце тією чи іншою мірою практично при всіх формах патології нервової системи, тому вони належать до типових патологічних процесів у нервовій системі.

2. Денерваційний синдром.

У результаті випадання нервових (рухових, вегетативних, еферентних та аферентних) впливів виникає комплекс різноманітних змін у постсинаптичних структурах органів і тканин. Біологічне значення цього синдрому виявляється у випаданні окремих функцій, підвищенні чутливості органів до нейромедіаторів і гормонів, дефектності, інертності регуляції денервованих органів та тканин, порушень їх трофіки.

3. Деаферентація. Імпульсація, яка поступає в нейрон, з якого б джерела вона не надходила, є для нейрона аферентною. Вимкнення цієї аферентації відбиває деаферентацію нейрона. В результаті вимкнення аферентації нейронів виникають порушення чутливості, трофіки, локомоції (руху).

4. Нейродистрофічний процес. Виникає в різних органах і тканинах, у тому числі й у самій нервовій системі, в результаті випадання чи порушення різних нервових впливів з боку аферентних, вставних, еферентних нейронів та їх відростків як соматичної, так і вегетативної нервової системи. В основі цього процесу лежать зміна синтезу, секреції чи дії нейромедіаторів, комедіаторів, трофогенів, а також утворення пататрофогенів та ін. Нейродистрофічний процес посилюється при виникненні розладу гемо- та лімфоциркуляції, енергетичного та пластичного видів обміну і т. д.

5. Спінальний шок. Виникає після порушення цілосності спинного мозку і являє собою глибоке, але зворотне пригнічення рухівних і вегетативних рефлексів, які здійснюються нижче порушення цілісності. У людини повна арефлексія після порушення цілосності спинного мозку є початковою стадією повної параплегії.

22.4. Розлади інтегральної діяльності нервової системи

Розлади інтегральної діяльності нервової системи частіше за все виявляються або в патологічному рефлексі, або в патологічному парабіозі, або в патологічній домінанті.

Патологічні рефлекси — різні рефлекторні реакції, які обмежують пристосування організму до змін зовнішнього та внутрішнього середовища і мають негативний біологічний вплив. Розрізняють безумовні та умовні патологічні рефлекси. Ці рефлекси відрізняються міцністю та інертністю. Можуть формуватись на основі захисно-пристосувальних рефлексів (блювота та ін.). Виникають у результаті стійкої зміни різних ланок рефлекторної дуги чи кільця. Ці рефлекси звичайно призводять або до порушень нормальної регуляції, або до появи нової патологічної форми регуляції (наприклад, блювота у вагітних при подразненні матки).

Патологічний парабіоз — стан стійкого, довготривалого, локалізованого в місці свого виникнення збудження, яке призводить до порушень провідності в даній нервовій структурі, яка знижує можливості організму пристосовуватись і супроводжується частковою або повною втратою здібності до відновлення функцій цієї нервової структури. Патологічний парабіоз має такі ж фази, що і фізіологічний парабіоз.

Зрівняльна фаза патологічного парабіозу, наприклад, може лежати в основі каузалгії, парадоксальна фаза — в основі свербіж шкіри і т. д.

Патологічна домінанта — головний осередок стійкого збудження в центральній нервовій системі, який ослаблює активність сусідніх нервових центрів шляхом «притягування» до себе імпульсів, які адресовані останнім, у результаті чого обмежуються можливості організму пристосовуватися, а відновлення порушених функцій можливе лише частково або неможливе зовсім. Розрізняють кілька видів патологічної домінанти: рухову, сенсорну, стравову, статеву та ін.

У вченні про патологію нервової системи введено нове поняття «патологічна система».

***Патологічна система** — нова патодинамічна організація, яка виникла в ЦНС в умовах ушкодження (Г.М. Крижановський).*

Головною біологічною ознакою цієї системи є її дизадаптивне або пряме патогенне значення для організму, що відрізняє систему від фізіологічної, діяльність якої має адаптивне значення.

Діяльність патологічної системи виявляється у формі нейропатологічного синдрому або симптомів, кожний з яких має свою патологічну систему.

Встановити патологічну систему дуже тяжко, але разом із тим неможливо. В лікуванні її потрібна комплексна патогенетична терапія: ліквідування патологічної детермінанти, нормалізація діяльності еферентних ланок і органів-мишеней, активація антисистем, етіотропна фармакотерапія з метою запобігання діяльності патогенних факторів, які підтримують патологічні системи.

22.5. Розлади чутливості функцій нервової системи

Патологія нервової системи може виявлятись у різних формах, серед яких найважливішими є порушення чутливих та рухових функцій цієї системи.

Розлади чутливості можуть бути пов'язані з порушенням структури та функції рецепторів і аферентних провідників у будь-якій ділянці сенсорного шляху (від нейрона спинномозкового вузла до нейрона кори великих півкуль).

Розрізняють втрату чутливості — *анестезію*, зниження чутливості — *гіпостезію*, підвищення чутливості — *гіперстезію*, спотворення чутливості — *дизестезію*.

Порушення чутливості може бути загальним, поєднаним та ізольованим. Зміни чутливості залежать не тільки від виду, інтенсивності і характеру аферентації по специфічних (наприклад, больовий, температурний), а й неспецифічних шляхах (структури ретикуляторної формації стовбура мозку, таламуса).

22.6. Порушення рухової функції нервової системи

Порушення рухової функції нервової системи виникають у результаті порушення діяльності різних ланок пірамідної та екстрапірамідної систем, мотонейронів спинного мозку, гальмівних нейронів (клітин Реншоу), еферентних рухових волокон, кінцевої пластинки та ін.

Проявів рухових розладів, які пов'язані з різними структурами і рівнями нервової системи, дуже багато:

— міастенія (порушення пресинаптичної мембрани);

— млявий (периферичний) параліч (ушкодження останнього еферентного нейрона);

— центральний параліч (ушкодження рухових еферентних нейронів головного мозку);

— рефлекторний параліч (зумовлений гальмівним впливом аферентного нейрона при збереженій іннервації рухових еферентних шляхів);

— децеребраційна ригідність (виникає після перерізання стовбура мозку нижче середнього мозку);

— астазія (нездатність утримувати положення тіла без підтримки);
— астенія (швидка втомлюваність при незначній м'язовій роботі);
— атаксія (порушення координації руху);
— атетоз (повільні червоподібні рухи пальців (рис. 22.1));
— гіпокінез (зниження рухової активності);
— зниження тонусу м'язів;
— підвищення тонусу м'язів;
— порушення тонких диференційованих рухів;
— хвороба Паркінсона (підвищення м'язового тонусу — ригідність, гіпокінезія, тремтіння — тремор кінцівок, голови, тулуба, уповільнений як початок, так і завершення руху, амімічний вираз обличчя та ін.

Зупинимося на деяких з них.

Рис. 22.1. Атетоз (повільні червоподібні рухи пальців)

Епілептичні судоми *є своєрідною патологічною реакцією на подразнення і головним симптомом епілепсії та інших форм мозкової патології.*

Епілептичний судомний приступ *— відбивання порушеної функціональної рівноваги внутрішньомозкових систем.*

Великий судомний приступ складається з декількох фаз: фази провісників (аура, або передсудомний період); фази тонічних, а потім клонічних судом одночасною втратою свідомості; фази післяприступної каталепсії. Для розвитку приступу епілепсії необхідний епілептичний осередок, який провокує фактор і стан судомної готовності.

Епілептичний осередок — дільниця мозку, в якому формується епілептична активність. Він має всі риси домінантного осередку — стійкість, здатність до сумації збудження з наступною іррадіацією.

Провокуючий фактор — екстеро- або інтерорецептивний подразник.

Стан судомної готовності — умова для генералізації епілептичного збудження, яке має зв'язок із високим ступенем збудження специфічних і сенсорно-рухових відділів мозку, а також зі зниженням контролюючої тонічної дії кори на підкорку внаслідок розлитого гальмування і надзвичайного збудження, зі сполученням спадкової властивості обміну нервової тканини та різних шкідливих факторів (аутоалергія тканини мозку та ін.).

Епілептичний приступ в експерименті може бути викликаний внутрішньочеревним введенням розчину камфорного масла та іншими факторами.

При цьому приступ, який розвивається, ділиться на передприступну фазу, фазу тонічних судом, фазу післяприступної каталепсії.

Механізм епілептичної дії камфори зумовлений безпосереднім її впливом на тканину мозку і впливом потоку імпульсів із місця первинного введення та з судинних рецепторів.

Це формує на широких територіях мозку безліч осередків епілептичної активності. Під час приступу на широких територіях мозку виявляються синхронні, високоамплітудні потенціали, які змінюються розвитком гальмування в центральній нервовій системі в фазі післяприступної каталепсії, тобто епілепсію можна пояснити гіперсинхронізацією в діяльності великої кількості нейронів, що складають зони епілептичної активності.

***Параліч** — втрата м'язом здатності до довільного руху.*

Це найбільш поширена форма рухових порушень.

Параліч м'язів однієї половини тіла називається геміплегією, обох верхніх або нижніх кінцівок — параплегією, всіх кінцівок — тетраплегією.

Розрізняють кілька видів паралічів в залежності від патогенезу: млявий (периферійний), центральний та рефлекторний.

Млявий, або *периферійний, параліч* пов'язаний з ушкодженням центрального еферентного нейрона. Тонус пошкоджених м'язів при цьому втрачений, понижені чи відсутні сухожильні та надкісничні рефлекси, в подальшому розвивається дегенеративна атрофія м'язів.

Центральний параліч зумовлений ушкодженням рухових еферентних нейронів головного мозку. Клінічно виявляється порушенням довільних рухів, підвищенням спазмалітичного тонусу пошкоджених

м'язів сухожильних рефлексів та появою патологічних рефлексів (Бабинського, Бехтерєва, Жуковського та ін.).

Рефлекторний параліч розвивається внаслідок гальмівного впливу аферентного нейтрона при збереженій іннервації рухових еферентних шляхів.

***Міастенія** — м'язова слабкість та патологічна втомлюваність скелетних, мімічних, окорухових та м'язів глотки.*

Зумовлена розладом пресинаптичної мембрани, в основі якого лежить порушення синтезу або виділення медіатора ацетилхоліну. Особливо типовим є пошкодження м'яза, який піднімає верхнє віко, у зв'язку з чим птоз є характерним симптомом захворювання. Для лікування міастенії призначають препарати антихолінестеразного ряду (прозерин та ін.), препарати калію та загальнозміцнювальні засоби (вітаміни, алое, фібс та ін.).

22.7. Загальні поняття про хвороби, викликані емоційно-психічною діяльністю

Невроз. Перше наукове визначення поняття неврозу обгрунтоване І.П. Павловим. Воно відповідає уявленням сучасних патофізіологів та клініцистів.

***Невроз** — це стан, в основі якого лежить порушення сили, рухомості та врівноваженості головних нервових процесів — збудження та гальмування, а для людини також порушення рівноваги між першою та другою сигнальними системами.*

До цього визначення психіатри додають: при відсутності психічних розладів. У людини при неврозі насамперед розвиваються порушення емоційної сфери, які виявляються смутком, сумом, жахом чи, навпаки, надзвичайними веселощами.

***Істерія** — одна з форм неврозів, частіш за все проявляється істеричними припадками.*

За своєю інтенсивністю вони дуже різноманітні та виникають звичайно як реакція на будь-яку психічну травму.

Припадок починається відчуттям серцебиття та задухи. Хворі в безсиллі сідають або лягають, починають розмахувати руками, сміятися або плакати, а інколи сміються та плачуть одночасно. Може розвиватися істеричне зомління, особливістю якого є збереження свідомості (хворі запам'ятовують всю ситуацію припадку і зауваження, які зробили їм оточуючі), або тяжкий припадок із тонічними та клонічними судомами, при яких хворі вживають запобіжних заходів.

При істерії можуть спостерігатись довготривалі розлади рухового та чутливого характеру (паралічі, тремтіння, контрактури) в будь-яких м'язах обличчя, кінцівок, тулуба. Але у них завжди можливо помітити активне напруження м'язів. Істеричні розлади чутливості виявляються болями, анестезіями, гіпертезіями, причому поширення їх звичайно не відповідає анатомічним зонам іннервації.

Загальні принципи фармакотерапії неврозів:

— седативні та психотропні засоби;

— усунення травмуючих ситуацій;

— психотерапевтичні бесіди;

— загальнозміцнювальні препарати, вітаміни.

***Психоз** — захворювання центральної нервової системи, яке супроводжується органічними (необернеными) змінами в корі головного мозку.*

Найбільш характерною ознакою захворювання є відсутність критики оточуючої дійсності та самокритики. Такі хворі будуть стверджувати, що вони наполеони, кутузови і генеральні секретарі різних партій, державні діячі й т. д., та розповідати про події 20—30-літньої давнини, учасниками яких вони нібито були.

Типовим прикладом психозів є шизофренія (маніакальна або депресивна форми), а також алкогольний та інші види психозів. Хворі на психози в стадії загострення лікуються тільки в умовах спеціальних стаціонарів.

22.8. Патофізіологія болю

Біль так часто зустрічається в повсякденному житті людей, що ввійшов у їх свідомість як неминучий супутник людського існування.

***Біль** — це складне психоемоційне неприємне відчуття, яке реалізується спеціальною системою больової чутливості та вищими відділами мозку.*

Біль викликається різними зовнішніми факторами, єдиною спільною особливістю яких є здатність пошкоджувати тканини організму. Він належить до категорії патологічних процесів і як будь-який патологічний процес суперечливий за своїм змістом.

Біль несе в собі як захисно-пристосувальні, так і патологічні елементи. І в залежності від характеру болю, причин, часу та місця його виникнення можуть переважати або захисні, або власне патологічні елементи. Систему сприйняття та передачі больового сигналу називають також ноцицептивною (Шерінгтон). Больові сигнали викликають відповідні реакції, які спрямовані на усунення або ноцицептив-

ного впливу, або самого болю, якщо він надзвичайний. Тому в нормальних умовах біль відіграє роль дуже важливого фізіологічного захисного механізму. Значення захисних властивостей болю дуже важливе для життя людини і тварин. Він є сигналом небезпеки, інформує про розвиток патологічного процесу. Але, зігравши роль інформатора, біль в подальшому сам стає компонентом патологічного процесу, часом дуже грізним. Головною біологічною ознакою, яка відрізняє патологічний біль від фізіологічного, є його дизаадаптивне або пряме патогенне значення для організму. Розрізняють патологічний біль периферійного та центрального походження.

Отримані дані про наявність білатерального представництва закінчень больових волокон у корі обох півкуль, а також про те, що кора контролює і регулює передачу больових імпульсів у центрах, розташованих нижче, і виключення цього контролю призводить до гіперапатії. Розроблені теорії та механізми розвитку різних видів болю (див. роботи Г.М. Крижановського та його школи). Останніми роками експериментально встановлено, що ноцицептивна система має свій функціональний антипод — антиноцицептивну систему, що складається з різноманітних нервових утворень, які належать до різних відділів та рівнів організації ЦНС. Антиноцицептивна система відіграє значну роль у механізмах попередження та ліквідації патологічного болю.

Є докази, що болезаспокійливих систем мозку чотири:

— нейронно-опіатна (локалізується в середньому, довгастому та спинному мозку);

— гормонально-опіатна (сприяє проведенню аферентної імпульсації з спинного мозку в гіпоталамус та гіпофіз з виділенням кортиколіберину, кортикотропіну та α-ліпотропіну, з яких утворюється потужний анальгезуючий поліпептид — ендрофін, який потрапляє в кров, α-ендрофін зменшує активність нейронів больової чутливості в спинному мозку та таламусі, а також нейронів ЦНС, які формують біль);

— нейронно-неопіатна (має серотонінергічні, адренергічні та дофамінергічні нейрони, які створюють ядра в стовпах мозку, стимуляція дуже важливих моноаміноергічних структур забезпечує виражену анальгезію);

— гормонально-неопіатну (її діяльність пов'язують із функцією гіпоталамуса та гіпофіза і безпосередньо з гормоном вазопресином).

Розрізняють біль первинний, вторинний, вісцеральний, ноціцептивний, фантомний, каузалгію та ін.

Фантомний біль виникає у людей після ампутації кінцівок, окремих пальців або навіть після екстракції зуба. Через значний час після операції хворий раптом несподівано починає почувати видалену

кінцівку та сильний, інколи нестерпний, біль у ній. Це пов'язано з тим, що під час ампутації звичайно перерізуються великі нервові стовбури з наявністю товстих нервових волокон і не перев'язуються канали для входження імпульсів з периферії. Нейрони спинного мозку залишаються менш задіяними та здатні реагувати на різні непередбачувані ситуації.

***Каузалгія** — жорстокий, нестерпний біль, який виникає при ушкодженні соматичного нерва.*

Будь-який, навіть незначний вплив на хвору кінцівку різко посилює біль. Каузалгія виникає частіше за все в результаті неповного перерізування нерва, коли ушкоджується більша частина товстих мієлінових волокон. При цьому збільшується потік імпульсів до нейронів задніх рогів спинного мозку.

Експериментальні та клінічні дослідження свідчать про те, що у формуванні больового синдрому та реакцій організму на біль беруть участь різні відділи центральної нервової системи: таламус (забезпечує аналіз больового сприйняття, його інтенсивність та локалізацію), гіпоталамус (больова інформація активізує його нейрогенні та нейрогуморальні структури), гіпофізарно-надниркова система (контролює всі компоненти стресу), лімбічна система, мозочок, пірамідна та екстрапірамідна системи.

Таким чином, під контролем кори головного мозку (реалізуються головні компоненти поведінки під час болю.

22.9. Значення нервової системи в патогенезі хвороби

Слід зауважити, що нервова система є дуже важливим апаратом пристосування організму до умов оточуючого середовища, яке постійно змінюється і виникає в процесі еволюції. Функціональний стан ЦНС має велике значення у виникненні, ослабленні та попередженні патологічних процесів у різних органах і системах організму, в тому числі в самій нервовій системі.

Важливе значення для розуміння патогенезу деяких хвороб має вчення про домінанту, яке розроблене А.А. Ухтомським. Розвитку патологічної домінанти сприяють механічні, інфекційні, токсичні та інші фактори.

Механізм патологічної домінанти пов'язаний із порушенням фізіологічних процесів у нервовій клітині, які лежать в основі подразнення, лабільності, мембранного потенціалу, перебігу дії та ін. При формуванні патологічної домінанти виникають рефлекторні акти, неадекватні подразники, але властиві домінантному осередку збудження.

Наявність домінантного осередку робить неможливим створення інших осередків збудження та формування умовних рефлексів. Вплив змін інтегративних процесів у нервовій системі на тривалість життя та здатність організму вижити при виникненні патологічної домінанти можна спостерігати в експерименті на щурах при розвитку гострої повітряної емболії малого кола кровообігу. Загибель організму при гострій емболії залежить від багатьох причин, і в тому числі від складних патологічних реакцій, а також від функціонального стану центральної нервової системи.

Рефлекторні реакції, які за своїм біологічним значенням є компенсаторними, спрямовані на підтримання гомеостазу, за певних умов утрачають пристосувальне значення і внаслідок понадмірного вираження можуть призвести до формування тяжких порушень кровообігу, дихання та до загибелі організму.

Таким чином, згідно з теорією нервізму, нервова система бере участь у патогенезі кожної хвороби в двох головних формах: у найбільш ранній та обов'язковій формі — формуванні захисно-фізіологічних пристосувальних рефлексів та реакцій; у більш пізній і не завжди обов'язковій формі — формуванні патологічних рефлексів та реакцій.

Базисні поняття (визначення)

Міастенія — м'язова слабкість.

Невроз — функціональне порушення емоційної сфери.

Парез — неповний параліч.

Параплегія — параліч нижніх або верхніх кінцівок.

Психопатія — дисгармонія емоційно-вольових властивостей особистості.

Психіка — особлива властивість високоорганізованої живої матерії (мозку) виражати об'єктивну дійсність; духовна організація людини.

ДОДАТОК

Основні фізіологічні константи норм людини

Показники	В одиницях, які не входять до СІ	В одиницях СІ
1	2	3
Кров		
Гематологічні показники		
Гемоглобін (жінки)	11,7–15,8 г/%	7,25–9,79 ммоль/л
Гемоглобін (чоловіки)	13,3–18 г/%	8,25–11,16 ммоль/л
Гематокрит (жінки)	36–42%	0,36–0,42
Гематокрит (чоловіки)	40–48%	0,4–0,48
Лейкоцити	5000–8000	$5–8 \cdot 10^9$/л
Лейкоцитарна формула		
Базофіли	0–1 %	0–0,01
Ацидофілоцити (еозинофіли)	2–4 %	0,02–0,04
Мієлоцити	0	0
Нейтрофіли юні	0–1 %	0–0,01
Нейтрофіли палично-ядерні	3–5 %	0,03–0,05
Нейтрофіли сегменто-ядерні	50–70 %	0,50–0,70
Лімфоцити	20–30 %	0,2–0,3
Моноцити	4–10 %	0,04–0,10
Ретикулоцити	8–10 %	0,008–0,01
ШОЕ (жінки)	2–15 мм/год	2–15 мм/год
ШОЕ (чоловіки)	1–10 мм/год	1–10 мм/год
Тромбоцити	150000–350000	$150–350 \cdot 10^9$/л
Кольоровий показник	0,85–1,0	0,85–1,0
Еритроцити (жінки)	3800000–4500000	$3,8–4,5 \cdot 10^{12}$/л
Еритроцити (чоловіки)	4500000–500000	$4,5–5,0 \cdot 10^{12}$/л
Показники білкового обміну		
Білок загальний	6,5–8,5 г/%	65–85 г/л
Альбумін	4–5 г/%	40–50 г/л
Глобулін	2,3–3,5 г/%	23–35 г/л
Білкові фракції		
Альбуміни	56,5–66,8 %	0,56–0,57
Глобуліни	33,2–43,5 %	0,33–0,43
α_1-глобуліни	3,5–6,0 %	0,03–0,06
α_2-глобуліни	6,9–10,5 %	0,07–0,10
β-глобуліни	7,3–12,5 %	0,07–0,12
γ-глобуліни	12,8–19,0 %	0,13–0,19

Продовження табл.

1	2	3
Креатин (жінки)	0,5–1,0 мг/%	44–48 мкмоль/л
Креатин (чоловіки)	0,5–1,2 мг/%	44–106 мкмоль/л
Сечова кислота	2,5–4,0 мг/%	0,147–0,236 ммоль/л
Сечовина	15–50 мг/%	2,49–8,32 ммоль/л
Фібриноген	200–400 мг/%	2–4 г/л
Показники ліпідного обміну		
Ліпіди загальні	400–800 мг/%	4–8 г/л
Фракції ліпопротеїнів		
ЛПВЩ	15–40 %	1,3–3,5 г/л
ЛПДНЩ	5–20 %	0,43–1,75 г/л
ЛПНЩ	40–55 %	3,5–6,0 г/л
СЖК	0,4–0,9 мг-екв/л	0,4–0,9 ммоль/л
Тріацилгліцерини	32–150 мг/%	0,36–1,71 ммоль/л
Фосфоліпіди	150–250 мл/%	1,93–3,22 ммоль/л
Холестерин	150–250 мг/%	3,9–6,5 ммоль/л
Показники вуглеводного обміну		
Глюкоза	80–120 мг/%	3,33–5,55 ммоль/л
Кетонові тіла	0,5–2,5 мг/%	0,0800,43 ммоль/л
Лимонна кислота	1,2–2,5 мг/%	62–130 мкмоль/л
Молочна кислота	6–16 мг/%	0,666–1,776 мкмоль/л
Піровиноградна кислота	0,4–1,1 мг/%	45–125 мкмоль/л
Показники мінерального обміну		
Калій плазми	4,2–6,0 мг-екв/л	4,2–6,0 ммоль/л
Калій еритроцитів	76–96 мг-екв/л	76–96 ммоль/л
Кальцій плазми	4,2–6,0 мг-екв/л	2,1–3,0 ммоль/л
Кальцій еритроцитів	1,4–1,9 мг-екв/л	0,7–0,96 ммоль/л
Кальцій іонізований	2,1–3 мг-екв/л	1,05–1,5 ммоль/л
Магній плазми	1,4–2,3 мг-екв/л	0,7–1,15 ммоль/л
Магній еритроцитів	5,4–6,6 мг-екв/л	2,7–3,3 ммоль/л
Натрій плазми	130–145 мг-екв/л	130–145 ммоль/л
Натрій еритроцитів	13,9–17,1 мг-екв/л	13,9–17,1 ммоль/л
Фосфор неорганічної плазми	2,8–5,0 мг/%	0,65–1,6 ммоль/л
Хлориди плазми	98–107 мг-екв/л	98–107 ммоль/л
Інші показники		
Аланін-амінотрансфераза (АЛТ)	0,1–0,7 мкмоль/год·мл	28–124 нмоль·с$^{-1}$·л$^{-1}$
Аспартат-амінотрансфераза (АСТ)	0,1–0,5 мкмоль/год·мл	28–139 нмоль·с$^{-1}$·л$^{-1}$
Білірубін загальний	0,5–1,5 мг %	8,55–20,5 мкмоль/л
Гістамін	0,02–0,08 мкг/мл	0,18–0,72 мкмоль/мл
Клубочкова фільтрація за ендогенним креатином	300–330 мо см/л	300–330 мо см/л
Ренін плазми (горизонтальне розташування тіла)	0,2–2,7 нг/мл/год	0,05–0,75 нг·с$^{-1}$·л$^{-1}$
Ренін плазми (вертикальне розташування тіла)	1,5–5,6 нг/мл/год	0,42–1,55 нг·с$^{-1}$·л$^{-1}$
Фосфатаза лужна	0,5–1,3 мкмоль/год·мл	139–361 нмоль·с$^{-1}$·л$^{-1}$

Закінчення табл.

1	2	3
Показники кислотно-основного стану		
BE	+1,0...–1,0 мг-екв/л	+1,0...–1,0 ммоль/л
pH	7,35–7,45	7,35–7,45
pO_2 (артеріальне)	80–90 мм рт.ст.	10,6–11,9 кПа
pO_2 (венозне)	35–45 мм рт.ст.	4,6–5,9 кПа
pCO_2	35–45 мм рт.ст.	4,6–6,0 кПа
SB	20–24 мг-екв/л	20–24 ммоль/л
Сеча		
Білок	0,03%	0,03 г/л
Калій	34–65 мг-екв/доб	34–65 ммоль/доб
Кальцій	12–22 мг-екв/доб	6–11 ммоль/доб
Креатинін	0,5–2,0 г/доб	4,44–17,7 ммоль/доб
Магній	3,3–9,7 мг-екв/доб	1,65–4,85 ммоль/доб
Сечова кислота	0,4–1,0 г/доб	2,38–5,94 ммоль/доб
Сечовина	20–35 г/доб	333–583 ммоль/доб
Натрій	130–220 мг-екв/доб	130–220 ммоль/доб
Відносна щільність		
Глюкоза	1015–1026 %	1,015–1,026 г/л
Фосфор неорганічний	0,5–2,0 г/доб	16–65 ммоль/доб
Хлориди	170–210 мг-екв/доб	170–210 ммоль/доб
Кількісне дослідження сечового осаду за Нечипоренком		
Лейкоцити	2000–4000/мл	$2–4 \cdot 10^6$/л
Еритроцити	1000–2000/мл	$1–2 \cdot 10^6$/л

СПИСОК РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. *Абдулкадыров К.М., Рукавицын О.А., Шилова Е.Р.* Гематологические синдромы в общей клинической практике. — СПб: ЭЛБИ, 1999. — 128 с.
2. *Абрамов М.Г.* Гематологический атлас. — М., 1985.
3. *Адо Н.Д.* Вопросы общей нозологии. — М., 1985.
4. *Александров П.Н., Чернух А.М.* Микроциркуляция. — М., 1975.
5. *Анестиади В.Х., Зота Е.Г.* Начинающийся атеросклероз. — Кишинев, 1991.
6. *Беклемишев Н.Д. Иммунопатология и иммунорегуляция.* — М., 1986.
7. *Березняков И.Г.* Артериальная гипертензия молодого возраста: симпатикоадреналовая система, водно-электролитный баланс, особенности личности. — М., 1992.
8. *Болезни* сердца и сосудов / Под ред. Е.И. Чазова. — М., 1992.
9. *Братчик А.М.* Клинические проблемы фибринолиза. — К.: Здоровье, 1993. — 341 с.
10. *Виговська Я.І.* Геморагічні захворювання. — Л.: ВАТ «Більбос», 1999. — 235 с.
11. *Внутренние* болезни / М.И. Белякова, И.А. Бережнова, Н.Ю. Елисеев, Ю.Ю. Елисеев / Под ред. Ю.Ю. Елисеева — М.: Кром-Пресс, 1999. — 848 с.
12. *Гембицкий Е.В.* Витаминная недостаточность. Гиповитаминозы и авитаминозы. Алиментарная дистрофия // Диагностика и лечение внутренних болезней. — М., 1992.
13. *Гипертоническая* болезнь / И.Г. Березняков, В.Ф. Черных, В.П. Черных, Е.И. Бездетко. — Х., 1995.
14. *Гипоксия.* Адаптация, патогенез, клиника: Руководство для врачей / Под общ. ред. Ю.Л. Шевченко. — СПб.: ЭЛБИ, 2000. — 384 с.
15. *Гусева С.А., Вознюк В.П., Бальшин М.Д.* Болезни системы крови. — К.: Логос, 2001. — 542 с.
16. *Джеймс А. Шейман.* Патология почки / Пер. с англ.; Под ред. Ю.В. Наточина. — М., 1997.
17. *Заболевания* желудка и двенадцатиперстной кишки / И.А. Зупанец, В.Ф. Черных, В.П. Черных, С.Н. Коваленко. — Х., 1995.
18. *Зайчик А.Ш., Чуриков Л.П.* Основы общей патологии: Учебник: Ч. 2. Основы патохимии. — СПб.: Элби, 2000. — 688 с.
19. *Западнюк В.И.* Лабораторные животные. — К.: Вища школа, 1996. — 382 с.
20. *Климов А.Н., Никульчева Н.Г.* Липопротеиды, диспротеидемия и атеросклероз. — Л., 1984.
21. *Коган А.Х.* Патофизиология опухолей (введение в общую теория канцерогенеза). — М., 1991.
22. *Комаров Ф.И., Коровкин Б.Ф., Меньшиков В.В.* Биохимические исследования в клинике. — Элиста: АПП «Джангар», 1998. — 250 с.
23. *Котельников В.П.* Раны и их лечение. — М.: Знание, 1991. — 63 с.
24. *Крыжановский Г.Н.* Введение в общую патофизиологию. — М.: Медицина, 2000. — 210 с.

25. *Крыжановский Г.Н.* Детерминальные структуры в патологии нервной системы. — М., 1980.

26. *Лифшиц В.М., Сидельников В.И.* Биохимические анализы в клинке: Справочник. — М.: МИА, 1998. — 330 с.

27. *Майкл А. Гриппи.* Патофизиология легких / Пер. с англ.; Под общ. ред. Ю.В. Наточина. — М., 1997.

28. *Макаров В.А., Козинец Г.М., Арутамян Ю.С., Ащуров Г.Д.* Исследование системы крови в клинической практике / Под ред. Г.И.Козинца, В.А.Макарова. — М.: Триада-Х, 1997. — 480 с.

29. *Маянский Д.Н.* Хроническое воспаление. — М., 1991.

30. *Меерсон Ф.З.* Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. — М.: Медицина, 1984. — 269 с.

31. *Неговский В.А., Гурвич А.М.* Очерки по реаниматологии. — М., 1986.

32. *Проблемы* нормы в токсикологии (Современные представления и методические подходы, основные параметры и константы) / Под ред. И.М.Трахтенберга. — 2-е изд. — М.: Медицина, 1991. — 203 с.

33. *Профилактика* тромбозов / В.П. Балуда, И.И. Деянов, М.В. Балуда, В.Ф. Киричук, Г.Б. Язбурскити; Под ред. В.П. Балуды. — Саратов, 1992. — 176 с.

34. *Пыцкий В.И., Адрианова Н.В., Артомонова А.В.* Аллергические заболевания. — М., 1991.

35. *Раны* и раневая инфекция: Руководство для врачей / Под ред. М.И. Кузина, Б.М.Костюченок. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина. — 1990. — 592с.

36. *Руководство* по гематологии: В 3 т. Т. 1. /Под ред. А.И.Воробъева. — 3-е изд., перераб. и доп. — М.: Ньюдиамед, 2002. — 280 с.

37. *Рябов Г.А.* Гипоксия критических состояний. — М., 1988.

38. *Сахарный* диабет / О.И. Бриндак, В.П. Черных, В.Ф. Черных, П.А. Бездетко. — Х., 1994.

39. *Целуйко В.И., Чернышов В.А., Малая Л.Т.* Метаболический синдром. — Х., 2002. — 247 с.

40. *Шиффман Фред Дж.* Патофизиология крови / Пер. с англ. — М.-СПб.: Издательство БИНОМ: Невский диалект, 2001. — 448 с.

41. *Шулутко Б.И., Шастин Н.Н., Броун Л.М.* Заболевания печени. — Л., 1990.

42. *Grodecker H., Heusch G., Strauer B.* Angiotensin and the Heart Springer Verlag. — N.Y., 1993.

ЗМІСТ

Передмова 3
Розділ І. Нозологія
Глава 1. Предмет і завдання патологічної фізіології. Основні поняття загальної нозології. Вчення про хворобу 7
1.1. Основні поняття загальної нозології 7
1.1.1. Предмет і завдання патологічної фізіології 7
1.1.2. Патофізіологічний експеримент 9
1.1.3. Причинно-наслідкові зв'язки в патогенезі 11
1.2. Вчення про хворобу 13
1.2.1. Основні категорії патологічної фізіології 13
1.2.2. Класифікація хвороб 16
1.2.3. Завершення хвороби 16
1.2.4. Реанімація 19
Глава 2. Патогенна дія факторів зовнішнього середовища 21
2.1. Патологічна фізіологія травматичного шоку 21
2.2. Патологічна фізіологія променевого ураження 30
2.3. Патологічна фізіологія алкоголізму, наркоманії та токсикоманії 42
2.3.1. Патофізіологічна характеристика алкоголізму 42
2.3.2. Патофізіологічна характеристика наркоманій і токсикоманій 50
Глава 3. Роль спадковості в патологічній фізіології 56
3.1. Причини спадкової патології 57
3.2. Загальні закономірності патогенезу спадкових захворювань 59
3.3. Класифікація форм спадкової патології 59
3.4. Методи вивчення спадкової патології 60
3.5. Характеристика спадкових хвороб 63
3.5.1. Генні хвороби (молекулярно-генетичні) 63
3.5.2. Хромосомні хвороби 65
3.5.3. Хвороби зі спадковою схильністю 66
3.6. Важливість спадкових факторів у патології людини 67
Глава 4. Реактивність та її роль у патологічній фізіології. Алергія 72
4.1. Реактивність та її роль у патологічній фізіології 72
4.1.1. Види реактивності 73
4.1.2. Механізми реактивності 76
4.1.3. Резистентність 77
4.2. Алергія 83
4.2.1. Класифікація алергічних реакцій 88
4.2.2. Механізми формування алергічних реакцій 90
4.2.3. Алергічні реакції негайного типу. Анафілаксія 92
4.2.4. Алергічні реакції сповільненого типу 95
4.2.5. Аутоімунні захворювання 96
Глава 5. Патологічна фізіологія сполучної тканини 98
5.1. Дифузні захворювання сполучної тканини 109

Глава 6. Патологічна фізіологія клітини 123
6.1. Загальна патологія клітини 123
6.2. Дистрофія 124
6.3. Некроз 125
Розділ II. Типові патофізіологічні процеси
Глава 7. Патологічна фізіологія периферичного кровообігу 129
7.1. Артеріальна гіперемія 129
7.2. Венозна гіперемія 132
7.3. Ішемія 134
7.4. Стаз 136
7.5. Тромбоз 138
7.6. Емболія 142
7.7. Порушення мікроциркуляції 143
Глава 8. Запалення 150
8.1. Етіологія і патогенез запалення 150
8.2. Класифікація запалення 156
8.3. Основні фізико-хімічні зміни в осередку запалення 157
8.4. Місцеві ознаки запалення 158
8.5. Загальні ознаки запалення 159
8.6. Види ексудатів 159
8.7. Фагоцитоз 161
8.8. Хронічне (гранулематозне) запалення 167
8.9. Кінець запалення 168
8.10. Значення запалення для організму 169
Глава 9. Патологічна фізіологія тканинного росту 173
9.1. Класифікація порушень тканинного росту 173
9.2. Гіпербіотичні процеси 174
9.2.1. Гіпертрофія та гіперплазія 174
9.2.2. Регенерація 174
9.2.3. Пухлини 176
9.3. Гіпобіотичні процеси 187
9.3.1. Атрофія 187
9.3.2. Дистрофія 187
Глава 10. Типові порушення обміну речовин 189
10.1. Основний та енергетичний обміни 189
10.2. Патофізіологія водно-електролітного обміну 190
10.2.1. Порушення водно-електролітної рівноваги (дисгідрія) 193
10.2.2. Набряки 196
10.3. Патофізіологія мінерального обміну 201
10.4. Патофізіологія вуглеводного обміну 203
10.5. Патологія жирового обміну 212
10.6. Патофізіологія білкового обміну 217
Глава 11. Інфекційний процес. Гарячка 225
11.1. Інфекційний процес 225
11.2. Гарячка 230
11.2.1. Етіологія 230
11.2.2. Механізм дії вторинних пірогенів 231
11.2.3. Стадії гарячки 232
11.2.4. Зміни в органах та системах при гарячці 234
11.2.5. Біологічне значення гарячки 235
11.2.6. Поняття про піротерапію 235

Глава 12. Голодування 237
12.1. Хвороби, викликані недостатнім харчуванням 239
12.1.1. Квашіоркор 240
12.1.2. Аліментарний маразм 242
12.1.3. Спру 244
Глава 13. Порушення обміну вітамінів 247
13.1. Жиророзчинні вітаміни 248
13.1.1. Гіповітаміноз А 248
13.1.2. Гіпервітаміноз А 249
13.1.3. Авітаміноз D 249
13.1.4. Гіповітаміноз D 250
13.1.5. Гіпервітаміноз D 250
13.1.6. Гіповітаміноз К 251
13.1.7. Гіповітаміноз Е 252
13.2. Водорозчинні вітаміни 252
13.2.1. Авітаміноз С (скорбут, цинга) 252
13.2.2. Авітаміноз B_1 (хвороба бері-бері) 254
13.2.3. Гіповітаміноз B_2 256
13.2.4. Авітаміноз РР 257
13.2.5. Гіповітаміноз B_6 258
13.2.6. Гіповітаміноз B_{12} 259
13.2.7. Гіповітаміноз B_9 259
13.2.8. Гіповітаміноз B_3 260
13.2.9. Гіповітаміноз Н 260
Глава 14. Гіпоксія 262
14.1 Висотна хвороба 262
14.2. Гірська хвороба 263
14.2.1. Етіологія гірської хвороби 264
14.2.2. Патогенез гірської хвороби 264
14.2.3. Ознаки гірської хвороби 266
14.3. Гіпоксія, зумовлена патологічними процесами в організмі 267
14.4. Компенсаторно-пристосувальні механізми гіпоксії 270
Розділ ІІІ. Патологічна фізіологія органів та систем
Глава 15. Патологічна фізіологія системи крові 277
15.1. Зміни об'єму циркулюючої крові 277
15.1.1. Гіповолемія 277
15.1.2. Гіперволемія 278
15.1.3. Крововтрата 278
15.2. Патологічна фізіологія системи червоної крові 281
15.2.1. Якісні та кількісні зміни еритроцитів 281
15.2.2. Еритроцитоз 282
15.2.3. Анемія 282
15.3. Патологічна фізіологія системи білої крові 290
15.3.1. Лейкоцитоз 290
15.3.2. Лейкопенія 291
15.3.3. Якісні зміни лейкоцитів 292
15.3.4. Лейкоз 292
15.3.5. Лейкемоїдні реакції 295
15.4. Патологічна фізіологія системи згортання та протизгортання крові 296
15.4.1. Класифікація геморагічних діатезів 296
15.4.2. Зниження згортання крові 297
15.4.3. Підвищення згортання крові 299

Глава 16. Патологічна фізіологія системного кровообігу 301
16.1. Недостатність кровобігу 301
16.2. Патологічна фізіологія кровообігу, зумовлена порушенням функцій серця 302
16.2.1 Недостатність функції серця 302
16.2.2. Гіпертрофія міокарда 303
16.2.3. Хронічна серцева недостатність 304
16.2.4. Коронарогенний інфаркт міокарда 305
16.2.5. Стенокардія 307
16.2.6. Аритмія 308
16.3. Патологічна фізіологія кровообігу, зумовлена порушенням функції судин 310
16.3.1. Атеросклероз 311
16.3.2. Артеріальні гіпертензії. Гіпертонічна хвороба 315
16.3.3. Артеріальні гіпотензії. Гіпотонічні стани 323
Глава 17. Патологічна фізіологія системи зовнішнього дихання 327
17.1. Недостатність дихання 327
17.2. Основні патологічні процеси, які характеризують дихальну недостатність 332
17.3. Порушення регуляції дихального акту 335
Глава 18. Патологічна фізіологія системи травлення 339
18.1. Недостатність травлення 339
18.2. Види травлення 339
18.3. Порушення секреції шлунка 340
18.4. Порушення моторики шлунка 341
18.5. Непрохідність кишок 343
18.6. Виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки 344
18.7. Гастрити 346
18.8. Панкреатит 347
Глава 19. Патологічна фізіологія печінки 350
19.1. Класифікація хвороб печінки 351
19.2. Гепатити 351
19.3. Цироз печінки 352
19.4. Недостатність печінки 354
19.5. Порушення жовчоутворювальної функції печінки 355
19.6. Порушення жовчовидільної функції печінки 357
19.7. Жовтяниця 358
19.8. Холецистит 360
19.9. Жовчнокам'яна хвороба 361
Глава 20. Патологічна фізіологія сечовидільної системи 365
20.1. Порушення клубочкової фільтрації 365
20.2. Порушення функцій канальців 367
20.3. Порушення видільної функції нирок 370
20.4. Порушення ритму сечовипускання 370
20.5. Порушення складу сечи 371
20.6. Механізми порушення діяльності нирок 371
20.7. Недостатність нирок 371
20.8. Етіологія і патогенез основних захворювань нирок 375
Глава 21. Патологічна фізіологія ендокринної системи 380
21.1. Механізми ендокринних порушень 380
21.2. Особливості ендокринних захворювань 383

21.3. Компенсаторно-пристосувальні механізми при ендокринній патології ... 383
21.4. Причини ендокринних порушень ... 384
21.5. Порушення функцій гіпофіза ... 384
21.6. Порушення функції щитовидної залози ... 388
21.7. Порушення функцій паращитовидних залоз ... 393
21.8. Порушення функцій надниркових залоз ... 395
21.9. Порушення функцій статевих залоз ... 398
Глава 22. Патологічна фізіологія нервової системи ... 402
22.1. Причини та умови виникнення порушень діяльності нервової системи ... 402
22.2. Результати патологічних процесів у нервовій системі ... 403
22.3. Типові патологічні процеси в нервовій системі ... 404
22.4. Розлади інтегральної діяльності нервової системи ... 405
22.5. Розлади чутливості функцій нервової системи ... 406
22.6. Порушення рухової функції нервової системи ... 406
22.7. Загальні поняття про хвороби, викликані емоційно-психічною діяльністю ... 409
22.8. Патофізіологія болю ... 410
22.9. Значення нервової системи в патогенезі хвороби ... 412
Додаток ... 414
Список рекомендованої літератури ... 417

Навчальне видання

Березнякова Алла Іллівна
Кузнецова Валентина Михайлівна
Філімонова Наталія Ігорівна
Березнякова Марина Євгенівна
Тищенко Ірина Юріївна

ПАТОЛОГІЧНА ФІЗІОЛОГІЯ

Підручник для студентів
вищих фармацевтичних навчальних закладів
і фармацевтичних факультетів вищих медичних
навчальних закладів III–IV рівнів акредитації

За редакцією А.І. Березнякової

Редактор *А.М. Миколюк*
Коректор *Н.Ю. Шестьора*
Комп'ютерна верстка *Н.В. Олександрової*
Оформлення обкладинки *С.М. Нурахметова*

Підписано до друку 05.12.2003. Формат 60×90 $^{1}/_{16}$. Папір офсет.
Гарнітура Newton. Друк офсет. Ум. друк. арк. 26,5.
Обл.-вид. арк. 28,95. Тираж 3000 прим. Зам. 541.

Видавництво Національного фармацевтичного університету.
Україна, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.
Свідоцтво серії ДК № 33 від 04.04.2000.

ТОВ «Золоті сторінки».
Україна, 61145, м. Харків, вул. Космічна, 26.
Тел./факс (057) 701-0-701.
Свідоцтво серії ДК № 276 від 12.12.2000.